

На правах рукописи

Прозоровская Юлия Игоревна

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ И ОСОБЕННОСТИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СДВИГОВ У ПАЦИЕНТОВ
С КОМОРБИДНОЙ ФОРМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

1.5.4. Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Павлюченко Иван Иванович.

Официальные оппоненты:

Терехина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, заведующая кафедрой;

Лемещенко Алексей Викторович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра организации и тактики медицинской службы, преподаватель.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 09 декабря 2025 года 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 262-50-18).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, такие как артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляют категорию широко распространенных мультифакторных заболеваний (МФЗ) неинфекционной природы (У.К. Камилова, 2024; Д.О. Сергеев, 2024; R. Polman, 2024).

В клинической практике достаточно проблемными остаются вопросы коморбидных состояний (КС), которые требуют особых подходов к диагностике и лечению, в т.ч., их прогнозированию. Одним из наиболее частых КС при АГ, как отмечается в литературе, является ХОБЛ (М.Н. Мамедов, 2023; K. Kahnert, 2023). Сочетанное возникновение данных заболеваний, главным образом, может быть объяснено наличием единых звеньев патогенеза и метаболических сдвигов, таких как системное воспаление, оксидативный стресс (ОС), дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), нарушение целостности и повышение жесткости крупных сосудов (Y. Ye, 2023; P. Bhattarai, 2022), а также общих этиологических факторов, таких как курение, возрастные изменения, малоподвижный образ жизни, избыточный вес, обструктивное апноэ сна, нейрогуморальные расстройства и другие (X.F. Li, 2022).

Несмотря на известный факт клинической значимости сочетания АГ и ХОБЛ, необходимо дальнейшее исследование природы коморбидности этих заболеваний как на клиническом (фенотипическом), так и на метаболическом (биохимическом) и генетическом уровнях.

Степень разработанности темы исследования. АГ и ХОБЛ относятся к группе МФЗ, которые имеют генетическую предрасположенность (сочетание генов, межгенные взаимодействия и эпигенетические процессы). Большинство исследований в области генетики МФЗ (АГ, ХОБЛ) сконцентрированы на изучении заболеваний в отдельности, однако, учитывая патогенетическую связь заболеваний на генном, молекулярном, тканевом и организменном уровнях, весьма актуально в настоящее время изучение наследственных причин формирования именно коморбидности АГ с ХОБЛ (М.Н. Cho, 2022; A. Agustí, 2022; K.J. Olczak, 2021), что важно для их раннего прогнозирования.

Взаимосвязь первичных генетических и вторичных средовых факторов, и ее роль в формировании коморбидных патологий и их фенотипов на молекулярно-клеточном уровне, с учетом индивидуальных метаболических сдвигов в защитно-адаптационных системах, изучены недостаточно, в том числе, и при таких заболеваниях, как АГ и ХОБЛ, в значительной степени обусловленных окислительным дисбалансом, эндотоксикозом и воспалительными реакциями.

Учитывая вышесказанное, возникает ряд вопросов, требующих тщательного дальнейшего изучения, что позволит раскрыть новые патобиохимические механизмы развития АГ, ХОБЛ, их коморбидной формы, а также метаболических сдвигов при данных патологиях.

Цель исследования – разработка генетико-биохимического алгоритма раннего прогнозирования развития АГ, ХОБЛ и их коморбидной формы на основании комплексной оценки взаимосвязи полиморфизма генов детоксикаци-

онной, антиоксидантной, иммунной и РАА систем с патобиохимическими сдвигами и клинической картиной заболеваний.

Задачи исследования:

1. Определить особенности метаболических сдвигов и выраженность окислительного стресса у пациентов с АГ, ХОБЛ и коморбидной форме АГ и ХОБЛ на основании изучения активности ферментов системы антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков (супероксиддисмутаза (СОД, SOD), каталаза (КАТ, CAT), глутатион-S-трансфераза (Г-S-T, GST) и уровню малонового диальдегида (МДА) в сравнительном плане у различных групп больных.

2. Определить особенности полиморфизмов отдельных локусов генов изучаемых систем: -392A > G гена CYP3A4; -681G > A гена CYP2C19; -313A > G гена GSTP; -341C > T гена GSTP1; -481C > T гена NAT2; -7958 G > A гена SOD1; -174C > G гена IL 6; -1082 G > A и -592 C > A гена IL 10; -308 G > A гена TNF; Alu Ins/Del гена ACE при наблюдаемых патологиях.

3. Провести анализ взаимосвязи полиморфизма отдельных изучаемых генов и их ассоциаций с экспрессией продуктов этих генов, их функциональной активностью и степенью патобиохимических сдвигов и клиническими вариантами развития и течения АГ, ХОБЛ и коморбидной форме АГ и ХОБЛ.

4. Установить наиболее проблемные генетические профили изучаемых генов, которые могут служить основой ранней диагностики развития изучаемых заболеваний мультифакториальной природы и прогностической оценки степени метаболических сдвигов при данных патологиях, как в целом по всей группе заболеваний, так и по отдельным подгруппам.

5. На основании проведенных исследований и установленных особенностей полиморфизмов отдельных локусов изучаемых генов разработать диагностический алгоритм оценки вероятности развития и характера течения мультифакториальных заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ССС), являющийся основой формированием программы ДНК-чипов для раннего прогнозирования развития наблюдаемых патологий.

Научная новизна исследования. Впервые изучено диагностическое и прогностическое значение комплексного определения уровней продуктов СРО (МДА) и активности ферментов системы антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков в крови у больных с сочетанным течением АГ и ХОБЛ и показана их связь с развитием сочетанной патологии, при этом наиболее объективным показателем оценки степени метаболических сдвигов при данной коморбидной патологии является уровень МДА в эритроцитах.

Впервые применен комплексный подход к оценке генетической компоненты подверженности к коморбидной формы АГ и ХОБЛ, заключающийся в изучении влияния полиморфизма генов основных факторов систем биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты (АОЗ), РААС и иммунной системы в популяции жителей Краснодарского края, результаты которого являются основой модельного подхода для совершенствования знаний о наследственной предрасположенности к коморбидной форме АГ и ХОБЛ и установления ведущих факторов в их развитии и вариантах течения в отдельных популяционных группах, а также раннего прогнозирования и профилактики заболеваний мультифакторной этиологии.

Впервые изучена и установлена степень взаимозависимости между генетическими и средовыми факторами в развитии универсальных патобиохимических сдвигов в организме больных, страдающих АГ и ХОБЛ, таких как воспаление, гипоксия, ОС и показаны особенности их формирования при различных генотипах и фенотипах заболевания.

Теоретическая и практическая значимость. Расширены представления о механизмах развития и роли окислительного стресса в патогенезе мультифакториальных заболеваний у пациентов с различным генотипом защитно-адаптационных систем, в т.ч. и с коморбидными формами мультифакториальных заболеваний, таких как АГ и ХОБЛ, что позволяет выделить ключевые звенья, определяющие сдвиги в системе про- /антиоксиданты при изучаемых патологиях. Показано, что уровень окислительного стресса наиболее точно отражают маркеры процессов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов в тканях, прежде всего малоновый диальдегид. Выявленные особенности распределения полиморфных вариантов изучаемых генов факторов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, иммунной регуляции и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных с мультифакториальными заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы позволяют сформировать новые представления о роли отдельных полиморфных вариантов генов и генных сетей в предикции развития и особенностях течения мультифакторных патологий, таких как АГ и ХОБЛ и их коморбидная форма. Проведенные исследования являются основой для проведения полногеномных исследований в комплексе с биохимическими показателями в отдельных популяционных группах для формирования единого представления о взаимосвязи генетических и средовых факторов в развитии метаболических сдвигов при МФЗ сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Получение данные об особенностях полиморфизма изучаемых генов легли в основу создания и патентования программы для ДНК-чипов (патент № 2833137), необходимых для раннего прогнозирования развития и оценки характера течения таких мультифакторных заболеваний, как АГ, ХОБЛ и их коморбидная форма. Результаты работы дают основание рекомендовать в качестве сопутствующий терапии АГ, ХОБЛ и, особенно, их коморбидной формы, назначения антиоксидантов прямого действия (тиолсодержащих веществ, витаминов С, Е, А; препаратов на основе янтарной кислоты) для нейтрализации токсических продуктов СРО и ПОЛ под контролем уровня этих процессов в организме больных (определение уровня МДА).

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с разработанным дизайном в спектре биохимических и генетических аспектов развития мультифакториальных заболеваний в области биохимии, кардиологии и пульмонологии с современными подходами доказательной и персонализированной медицины, а также научного прогнозирования. В качестве объекта исследования использовались как биохимические показатели, так и генетические полиморфизмы исследуемых систем и их роль в развитии патобиохимических сдвигов у пациентов с АГ, ХОБЛ и их коморбидной формой. Изучаемые явления – степень развития метаболических сдвигов у пациентов с АГ, ХОБЛ и их коморбидной формой, а так особенности полиморфизмов генов иммунной системы, РААС и АОЗ у данных групп пациентов.

Предмет исследования – комплекс взаимосвязанных биохимических изменений, возникающих при дисбалансе между прооксидантами и антиоксидантной защитой, а также особенности полиморфизмов генов, исследуемых системы. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности п. 11 «Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма в норме и при патологии. Функциональная и клиническая метаболомика в норме и при патологии» паспорта специальности 1.5.4. Биохимия. В исследовании применялись клинические, лабораторные, биохимические, генетические и статистические методы исследования.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Выявленные в результате исследования ведущие молекулярно-генетические и биохимические маркеры предрасположенности к коморбидной формы АГ и ХОБЛ являются основой использования в работе медико-генетических консультаций, медицинских организаций терапевтического и общеклинического профиля для определения генетического риска развития коморбидных патологий, затрагивающих сердечно-сосудистую и дыхательные системы организма, позволяющих персонифицировать терапию и проводить комплексную оценку прогноза заболевания.

2. Полученные данные служат базой для совершенствования знаний в области генетического тестирования предрасположенности к МФЗ и проведения дальнейших исследований роли генетических и фенотипических факторов в развитии изучаемых заболеваний (АГ и ХОБЛ).

3. Результаты исследования являются основой создания диагностически-прогностических ДНК-чипов для профилактики изучаемых патологий и индивидуального подбора вида и доз лекарственных средств в зависимости от процессов их метаболизации в организме больного, с учетом полиморфизма изучаемых генов и кодируемых ими белковых продуктов системы биотрансформации ксенобиотиков, участвующих в метаболизме лекарственных средств, а также обеспечивающих антиоксидантную и иммунную защиту.

4. Тестирование полиморфизма изучаемых генов позволит в клинической практике на этапе первичной диагностики АГ и ХОБЛ проводить вероятностное прогнозирование особенностей метаболических сдвигов, прежде всего в системе про-/антиоксиданты, клинического течения и фенотипирования болезней, которые имеют как генетическую, так и средовую составляющую, что имеет важное значение для разработки адекватных персонифицированных схем дополнительной диагностики и проведения лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от генотипа и фенотипа больного.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных научных результатов подтверждается выполнением диссертационной работы с использованием биологического материала 223 пациентов 4 групп исследованием с МФЗ (АГ, ХОБЛ и их коморбидная форма, а также пациенты контрольной группы исследования) с использованием современных лабораторных, биохимических, инструментальных и клинических методов исследования.

Полученные результаты доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего» (15.12.2023 г.), Всероссийской научно-практической конференция с международным участием, приуроченной к 80-летию юбилею и памяти российского ученого-генетика Иванова В.П. «Генетические аспекты мультифакториальной патологии» (20.09.2024 г.), Международной научно-практической конференции молодых ученых «Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего» (18.12.2024 г.).

Внедрение результатов исследований. Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе и научно-исследовательской деятельности кафедры биологии с курсом медицинской генетики Кубанского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены и используются в терапевтических и кардиологических отделениях медицинских организаций г. Краснодара.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 8 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе получен патент и свидетельство о регистрации базы данных ЭВМ.

Личный вклад автора в исследование. Соискателем ученой степени кандидата наук была разработана методология клинического и лабораторного этапов исследования (92 %), проведен поиск литературных источников по теме диссертации (95 %). Лабораторные биохимические и генетические исследования диссертантом выполнены на 90 %. Статистический анализ полученных результатов был проведен на уровне 95 %. Диссертант активно участвовал в обсуждении и формулировании практических рекомендаций, выводов (84 %), написании тезисов (88 %) и статей (78 %). Автором самостоятельно выполнены таблицы и иллюстративные материалы для научной работы (97 %).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: введение с обоснованием актуальности научного исследования, литературный обзор, 4 главы с изложением проведенных собственных исследований, заключение с обобщением полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложение. Научная работа содержит иллюстрированный материал: 44 рисунка (графические изображения, схемы) и 16 таблиц с аналитическими данными. Список литературы состоит из 136 источников, 43 из них – отечественные, 93 – иностранные.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На проведение исследования получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 92 от 13.10.2020 г.). Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 25»

МЗ КК и в отделении пульмонологии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Все пациенты были проинформированы и подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Экспериментальная часть выполнялась на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Схема и этапы исследования. С целью выполнения исследования было выделено несколько этапов. На первом этапе проведен анализ литературных источников и данных базы NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) для отбора полиморфных локусов генов-кандидатов. Изучены научные данные по ферментам системы АОЗ и биотрансформации ксенобиотиков, а также маркерам СРО при МФЗ, факторам иммунного контроля и регуляторам АД. На втором этапе осуществлен отбор пациентов и сформированы группы исследования. На третьем этапе проведено исследование биохимических показателей крови (активности ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и АОЗ), анализ клинико-лабораторных данных, а также выполнено выделение ДНК из лейкоцитов образцов крови всех групп пациентов и проведено генотипирование полученных ДНК-образцов. На четвертом этапе осуществлен анализ полученных результатов.

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов

Объем выборки составил 223 пациента с МФЗ. С учетом диагноза пациентов, были выделены 3 группы наблюдения. В первую группу вошли пациенты с АГ ($n = 78$) различных стадий и степени заболевания, высокого и очень высокого риска, без ХОБЛ. Количество женщин в первой группе исследования составило 69.2 %, мужчин – 30.8 %, средний возраст – 61 год. Во вторую группу вошли пациенты с коморбидной формой АГ и ХОБЛ ($n = 62$) различной стадии и степени заболевания, высокого и очень высокого риска, а также различного фенотипа. Количество мужчин и женщин в этой группе исследования составило 77.4 % и 22.6 %, соответственно, средний возраст – 64 года. В третью группу вошли пациенты с ХОБЛ различного фенотипа, без АГ ($n = 22$). Количество женщин 45,5 % и мужчин 54,5 %, средний возраст 54 года. Средний возраст пациентов составил 54 года. Контрольную группу составили условно здоровые лица без какой-либо соматической патологии ($n = 61$), а также без наличия этиологических факторов риска развития МФЗ, сопоставимые по возрасту с пациентами групп наблюдения.

Методика забора образцов крови и метод выделения ДНК. В качестве материала для биохимического и молекулярно-генетического исследований использовали цельную венозную кровь в объеме 5–7 мл. Забор осуществлялся в пробирки с ЭДТА КЗ и пробирки с активатором свертывания. Оценка показателей активности ферментов систем АОЗ и биотрансформации ксенобиотиков и уровень МДА проводилась в образцах крови пациентов, забранной в пробирку с ЭДТА – КЗ в объеме 5–7 мл. Далее было осуществлено выделение ДНК из лейкоцитов образцов периферической венозной крови с помощью набора «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия) в соответствии с прилагаемой к нему инструкцией.

Методы, используемые для определения про-/антиоксидантного статуса крови у исследуемых групп пациентов. Оценка про-/антиоксидантного статуса крови у исследуемых групп пациентов и лиц контрольной группы проводилась с помощью исследования активности ферментов системы АОЗ (СОД, КАТ, Г-S-T) и измерению уровня промежуточного продукта СРО – МДА в эритроцитах. Первоначально был получен гемолизат эритроцитов из набранных образцов крови.

Уровень МДА определяли по методике Стальной И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977 г.), основанной на измерении его концентрации путем добавления тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в присутствии хлоруксусной кислоты. Расчёт концентрации МДА в пробе после реакции с ТБК и получения данных спектрофотометрии проводили с учетом калибровочного графика и коэффициента молярной экстинкции МДА ($1,56 \cdot 10^5$) с перерасчетом на 1 л гемолизата и выражали в мкмоль/л.

Активность СОД исследовали спектрофотометрически по методике Сирота Т.В. (2000 г.), основанной на способности СОД ингибировать реакцию аутоокисления адреналина в щелочной среде. Активность СОД выражали в условных единицах (ус. ед.)

Измерение активности КАТ в гемолизате осуществлялось спектрофотометрически по методике Королюка М.А. и соавт. (1988 г.). Этот метод основан на способности перекиси водорода образовывать стойкий окрашенный комплекс с солями молибдена. Активность КАТ выражали в нмоль H_2O_2 /мг Нб.

Измерение активности Г-S-T проведено по методике Карпищенко А.И. (1997 г.), основанной на способности восстановленного глутатиона связываться с 1-хлор-2,4-динитробензолом в щелочной среде с образованием стойкого хромогенного конъюгата желто-зелёного цвета, максимальный спектр поглощения которого регистрируется при длине волны 420 нм. Результаты расчета выражали в мкмоль в 1 мин на 1 г гемоглобина в гемолизате.

Методы, используемые для генотипирования полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, иммунного контроля и ренин-ангиотензин-альдостероново́й системы. С целью генотипирования полиморфных локусов использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для его реализации на первом этапе исследования выделяли ДНК с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех», Россия) и, далее, проводили генотипирование, используя наборы производства НПФ «Литех». Генотипирование полиморфизмов генов -392A > G гена CYP3A4, -681G > A гена CYP2C19, Alu Ins/Del гена ACE, -1082 G > A гена IL 10, -592 C > A гена IL 10, -308 G > A гена TNF проводили методом ПЦР на амплификаторе «Rotor-Gene Q» в режиме реального времени. В результате анализа, с помощью специальной программы Rotor-gene 6000 (версия 1.8.17.5, www.corbettlifescience.com) получали кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу. Результат считался положительным, если значение FAM Ct образца < 27, и отрицательным, если значение FAM Ct образца > 30.

Генотипирование полиморфных локусов -313A > G гена GSTP, -341C > T гена GSTP1, -481C > T гена NAT2, -7958 G > A гена SOD1, -174C > G гена IL 6 проведено с помощью метода ПЦР на оборудовании «Терцик» с последующей электрофоретической детекцией. Полученный результат позволял определить

три варианта полиморфизма: гомозигота по аллелю 1, гетерозигота, гомозигота по аллелю 2.

Статистические методы анализа данных. Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программной среде R 4.4.3 (<https://cran.rproject.org/>). Количественные показатели оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий) или с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Оценка распределения генотипов осуществлялась с помощью построения таблицы сопряженности и оценкой критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для оценки регуляторного потенциала исследуемых генов использовали данные проектов Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) и eQTLGen (<https://eqtlgen.org/cis-eqtls.html>). Для анализа и построения сети межбелковых взаимодействий исследуемых генов использовали онлайн-сервис STRING (<https://string-db.org/>) с использованием функционала базы данных Gene Ontology (<https://geneontology.org/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценивая состояние системы про-/антиоксиданты у исследуемых групп пациентов, в работе выявлены статистически значимые отличия в уровне МДА крови в 1-й и 2-й группе исследования в сторону повышения по сравнению с контрольной группой. Наибольший уровень МДА отмечен в группе пациентов с коморбидной формой АГ на фоне ХОБЛ (2-я группа), который составил 11,32 мкмоль/л, что по сравнению с контрольной группой выше на 119,8 % или 2,2 раза ($p < 0.001$). У пациентов 1-й группы (АГ без ХОБЛ) уровень МДА был равен 6,9 мкмоль/л, что выше показателей контроля на 40,0 %. В 3-й группе пациентов с хроническим ХОБЛ на фоне проводимой терапии уровень МДА был выше контрольных значений на 10,9 %.

При анализе полученных результатов уровня СОД крови выявлено, что у пациентов 2-й и 3-й групп установлена активация данного фермента АОЗ по сравнению с группой контроля и изменения активности изучаемого фермента носят статистически значимый характер. Наибольший уровень СОД отмечен у пациентов 2-й группы исследования (с коморбидной формой АГ и ХОБЛ) и 3-й группы исследования (ХОБЛ без АГ). У группы пациентов с ХОБЛ без АГ и с коморбидной формой АГ и ХОБЛ уровень СОД был в среднем на 12,4–12,6 % выше уровня контрольной группы и выше уровня СОД пациентов 1-й группы исследования ($p < 0.001$).

На фоне увеличения показателя СОД более низкие показатели фермента системы детоксикации и АОЗ – Г-S-T установлены у пациентов 3-й группы исследования. По сравнению с 1-й, 2-й группами снижение в среднем составило 24,2 %, а группой контроля – 29,0 %, что имело статистически значимый характер ($p < 0.001$). Снижение активности фермента в 1-й и 2-й группах относительно контроля в среднем составило 6,4 %.

В результате анализа показателей активности фермента 2-й линии системы АОЗ – КАТ, статистически значимого отклонения ее значений относительно

показателей группы контроля у исследуемых групп пациентов не выявлено, однако необходимо отметить некоторое снижение ее активности в крови (эритроцитах) наблюдаемых групп больных, в большей степени у больных 3 группы, снижение активности у которых составило в среднем 22,2 %.

Проведенные исследования позволили установить, что у всех наблюдаемых групп пациентов имеют место значительные сдвиги в системе про-/антиоксиданты с активацией процессов СРО и ПОЛ, что свидетельствует о выраженной прооксидантной нагрузке на организм больного. Следует отметить, что более выраженные и значимые изменения баланса в системе про-/антиоксиданты выявлены у группы пациентов с коморбидной формой ХОБЛ (наиболее высокий уровень МДА) (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели системы про-/антиоксиданты у исследуемых групп пациентов

Показатель	МДА, мкМоль/л	СОД, ус.ед	КАТ, нМоль Н ₂ O ₂ /мг Нб	Г-S-T, мМоль/мин/мг Нб
1-я группа (АГ)	6.90 (5.70, 0.86) ***^	70.30 (61.90, 76.50) ^^^###	35.10 (30.94, 40.12)	36.20 (28.81, 43.45)#
2-я группа (ХОБЛ+АГ)	11.32 (6.56, 14.03) ***^\$\$\$	78.10 (69.19, 86.87) ***^^^	37.73 (34.46, 42.83) \$\$	36.67 (27.45, 42.72)\$
3-я группа (ХОБЛ без АГ)	5.71 (3.95, 9.24)	78.26 (70.71, 80.73) ***###	29.8 (27.45, 42.72) \$\$	27.61 (14.43, 36.44) ***#\$
Контрольная группа	5.15 (4.09, 6.49)	69.51 (63.98, 78.58)	38.03 (30.69, 46.92)	38.90 (31.11, 46.09)

Примечание: * – различия между группой исследования и группой контроля при $p < 0.05$ (** – при $p < 0.01$, *** – при $p < 0.001$); ^ – различия между группой исследования ХОБЛ + АГ и группой АГ при $p < 0.05$ (^ – при $p < 0.01$, ^^ – при $p < 0.001$); # – различия между группой исследования ХОБЛ без АГ и группой АГ при $p < 0.05$ (## – при $p < 0.01$, ### – при $p < 0.001$); \$ – различия между группой исследования ХОБЛ с АГ и группой ХОБЛ без АГ при $p < 0.05$ (\$\$ – при $p < 0.01$, \$\$\$ – при $p < 0.001$); рНWE – уровень значимости критерия χ^2 Пирсона при проверке гипотезы на соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга.

С целью понимания механизмов связи выбранных исследуемых полиморфных локусов генов с фенотипом заболевания и их влияние на метаболические сдвиги при изучаемых патологиях был проведен *in silico* анализ.

Основная характеристика исследуемых полиморфных локусов генов компонентов иммунной системы: -174 C > G IL 6, -1082 G > A IL 10, -592 C > A IL 10, -308 G > A TNF, системы биотрансформации ксенобиотиков: -481C > T NAT2, -681G > A CYP2C19, -392A > G CYP3A4 (1A/1B), AO3: -313A > G GSTP1, -341C > T GSTP1, -7958 G > A SOD1 и компонента PAAC: ACE Alu Ins/Del I > D, описана с помощью базы данных сайта NCBI Gene и NCBI SNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp), которая содержит информацию о месте расположения однонуклеотидных замен (SNP), характере мутации, информацию об аллелях, функциональные аннотации (т.е. влияние мутации на структуру и функцию белка или на регуляторные элементы).

На следующем этапе для оценки влияния исследуемых нами полиморфных вариантов генов на экспрессию и на регуляторный потенциал проводился анализ данных Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) и eQTLGen (<https://eqtlgen.org/cis-eqtls.html>), а также анализ научной литературы в данной области, показавшие влияние генотипов исследуемых нами полиморфизмов генов на экспрессию этих генов.

На следующем этапе исследований с применением онлайн-сервиса STRING (<https://string-db.org/>) была изучена взаимосвязь белков исследуемых нами полиморфизмов генов в метаболических путях и выявлены основные биологические пути, в которые могут быть вовлечены исследуемые гены и способные быть наиболее значимыми в развитии патологических метаболических сдвигов при АГ, ХОБЛ и коморбидной форме АГ на фоне ХОБЛ.

На следующем этапе исследования проведен ассоциативный анализ исследуемых полиморфизмов генов у наблюдаемых групп пациентов. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение генотипов полиморфизмов генов АОЗ у исследуемых групп и группы контроля

Ген/ID	Генотип	1-я группа (АГ)	2-я группа (ХОБЛ+АГ)	3-я группа (ХОБЛ без АГ)	Контрольная группа
1	2	3	4	5	6
-392A > G CYP3A4 (1A/1B)	1A/1A	68 (87,2 %)	36 (58,1 %)	12 (54,5 %)	33 (54,1 %)
	1A/1B	10 (12,8 %) **^^^#	26 (41,9 %)^^^	10 (45,5 %)#	25 (41 %)
	1B/1B	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (4,9 %)
	pHWE	0.5452	0.0367	0.1677	0.5261
-681G > A CYP2C19	GG	53 (67.9 %)	42 (67.7 %)	14 (63.6 %)	38 (62.3 %)
	GA	22 (28.2 %)	17 (27.4 %)	6 (27.3 %)	17 (27.9 %)
	AA	3 (3.8 %)	3 (4.8 %)	2 (9.1 %)	6 (9.8 %)
	pHWE	0.708	0.4661	0.2944	0.0712
-313A > G GSTP1	AA	36 (46.2 %)	9 (14.5 %)	2 (9.1 %)	14 (23 %)
	AG	38 (48.7 %)###^	35 (56.5 %)^	18 (81.8 %)##	43 (70.5 %)
	GG	4 (5.1 %)	18 (29 %)	2 (9.1 %)	4 (6.6 %)
	pHWE	0.1298	0.1859	0.0028	0.0005
-341C > T GSTP1	CC	56 (71.8 %)	29 (46.8 %)	6 (27.3 %)	0 (0 %)
	CT	19 (24.4 %) ###^***	26 (41.9 %) ^^***	12 (54.5 %) ###**	55 (90.2 %)
	TT	3 (3.8 %)##^***	7 (11.3 %)^	4 (18.2 %) #	6 (9.8 %)
	pHWE	0.4016	0.7499	0.639	0

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6
-481C > T NAT2	CC	20 (25.6 %)	17 (27.4 %)	8 (36.4 %)	6 (9.8 %)
	CT	46 (59 %)	34 (54.8 %)	12 (54.5 %)	48 (78.2 %)
	TT	12 (15.4 %)	11 (17.7 %)	2 (9.1 %)	7 (11.5 %)
	pHWE	0.0899	0.3989	0.4023	0
-7958 G > A SOD1	GG	31 (39.7 %)	39 (62.9 %)	8 (36.4 %)	18 (29.5 %)
	GA	35 (44.9 %)	22 (35.5 %)\$**	14 (63.6 %) \$	39 (63.9 %)
	AA	12 (15.4 %) ^^	1 (1.6 %)^^***	0 (0 %)	4 (6.6 %)
	pHWE	0.6848	0.2819	0.0286	0.0085
ACE Alu Ins / Del I > D	II	7 (9.0 %)	12 (19.4 %)	2 (9.1 %)	37 (60.7 %)
	ID	20 (25.6 %)***	35 (56.5 %) ***	8 (36.4 %) *	18 (29.5 %)
	DD	51 (65.4 %) ^^ ^^^***	15 (24.2 %) ^^ ^^^***	12 (54.5 %) *	6 (9.8 %)
	pHWE	0.0286	0.2998	0.6959	0.1105
-174 C > G IL 6	CC	14 (17.9 %)	2 (3.2 %)	8 (36.4 %)	5 (8.2 %)
	CG	45(57.7 %)^^#	43 (69.4 %)^^\$	8 (36.4 %)#\$	35 (57.4 %)
	GG	19 (24.4 %) ^	17 (27.4 %) ^\$	6 (27.3 %) \$	21 (34.4 %)
	pHWE	0.1613	0.0002	0.211	0.0696
-1082 G > A IL 10	GG	13 (16.7 %)	5 (8.1 %)	0 (0 %)	23 (37.7 %)
	GA	36 (46.2 %)	32 (51.6 %)	6 (27.3 %)	28 (45.9 %)
	AA	29 (37.2 %) #	25 (40.3 %)	16 (72.7 %) *#	10 (16.4 %)
	pHWE	0.748	0.2309	0.4589	0.1808
-592 C > A IL 10	CC	42 (53.8 %)	35 (56.5 %)	10 (45.5 %)	39 (61.9 %)
	CA	29 (37.2 %)	18 (29 %)	10 (45.5 %)	18 (28.6 %)
	AA	7 (9 %)	9 (14.5 %)	2 (9.1 %)	4 (9.5 %)
	pHWE	0.5426	0.02	0.8233	0.3479
-308 G > A TNF	GG	57 (73.1 %)	28 (45.2 %)	18 (81.8 %)	46 (75.4 %)
	GA	17 (21.8 %)^^^	33 (53.2 %) *^^^\$	4 (18.2 %) \$	14 (23 %)
	AA	4 (5.1 %)	1 (1.6 %)	0 (0 %)	1 (1.6 %)
	pHWE	0.0929	0.0135	0.639	0.9559

Примечание: * – различия между группой исследования и группой контроля при $p < 0.05$ (** – при $p < 0.01$, *** – при $p < 0.001$); ^ – различия между группой исследования ХОБЛ+АГ

и группой АГ при $p < 0.05$ (^ – при $p < 0.01$, ^^ – при $p < 0.001$); # – различия между группой исследования ХОБЛ без АГ и группой АГ при $p < 0.05$ (## – при $p < 0.01$, ### – при $p < 0.001$); \$ – различия между группой исследования ХОБЛ с АГ и группой ХОБЛ без АГ при $p < 0.05$ (\$\$ – при $p < 0.01$, \$\$\$ – при $p < 0.001$); рНВЕ – уровень значимости критерия χ^2 Пирсона при проверке гипотезы на соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга.

Выявлено, что генотип 1А/1В, для которого характерно умеренной снижение экспрессии СYP3A4, может служить фактором увеличения риска развития ХОБЛ, так как статистически значимо чаще встречался у пациентов во 2-й (ХОБЛ+АГ) и 3-й (ХОБЛ без АГ) группах исследования по сравнению с 1-й группой (АГ) исследования ($p < 0.001$, χ^2 15.329, ОШ = 4.911; 95 % ДИ: 2.133–11.305).

Выявлено, что генотип АГ полиморфизма гена -313А > G GSTR1 так же ассоциирован с риском развития ХОБЛ, так как в 1,6 раз чаще встречался в 3-й группе исследуемых пациентов, чем в 1-й группе ($p < 0.051$, точный критерий Фишера 0.00173, ОШ = 8.526; 95 % ДИ: 1.846–39.391) и достоверно чаще во 2-й группе ($p < 0.01$, χ^2 9.297, ОШ = 3.684; 95 % ДИ: 1.555–8.731). При этом генотип АА был более характерен для пациентов 1-й группы исследования с АГ.

Анализ полиморфизма гена -341С > Т GSTR1 показал, что генотип ТТ в 4.7 раза чаще встречается в 3-й ($p < 0.05$, точный критерий Фишера 0.00674, ОШ = 12.444; 95 % ДИ: 2.234–69.323) и в 1.6 раз чаще во 2-й группе исследования ($p < 0.05$, χ^2 4.895, ОШ = 4.506; 95 % ДИ: 1.084–18.733) по сравнению с 1-й группой.

Анализ полиморфизма гена -7958 G > А SOD1 показал, что генотип АА достоверно чаще встречался в 1-ой группе исследования (15.4 %) по сравнению со 2-й группой пациентов ($p < 0.01$, χ^2 10.127, ОШ = 15.097; 95 % ДИ: 1.860–122.526). В 3-й группе данный генотип не выявлен. При этом наибольшая частота встречаемости генотипа GA отмечена в 3-й группе исследования (63.6 %), генотип GG чаще выявлен во второй группе исследования (62.9 %).

При изучении полиморфизма гена ACE Alu Ins/Del I > D выявлено, что генотип DD в 6.8 раз чаще встречался в 1-й группе ($p < 0.001$, χ^2 54.965, ОШ = 38.51; 95 % ДИ: 12.441–119.207), в 2.5 раза чаще во 2-й группе ($p < 0.001$, χ^2 13.66, ОШ = 6.6; 95 % ДИ: 2.18–20.1) и в 5.7 раз чаще в 3-й группе пациентов ($p < 0.05$, Точный критерий Фишера 0.00015, ОШ = 39.0; 95 % ДИ: 4.723–322.073) по сравнению с контрольной группой. Генотип ID достоверно чаще встречался в 1-й группе ($p < 0.05$, χ^2 12.451, ОШ = 5.873; 95 % ДИ: 2.100–16.429), в 1.9 раз чаще во 2-й группе ($p < 0.05$, χ^2 17.689, ОШ = 5.995; 95 % ДИ: 2.526–14.230) и в 1.2 раз чаще в 3-й группе пациентов ($p < 0.05$, Точный критерий Фишера 0.02094, ОШ = 8.667; 95 % ДИ: 1.395–53.848), по сравнению с контрольной группой.

Анализ распределения генотипов полиморфизма гена -174 С > G IL 6 между исследуемыми группами показал, что генотип CG практически в 2 раза чаще встречался во 2-й группе пациентов (ХОБЛ+АГ) по сравнению с 3-й группой (ХОБЛ без АГ) пациентов ($p < 0.05$, точный критерий Фишера 0.00015, ОШ = 21.5; 95 % ДИ: 3.836–120.491) и в 1.5 раза чаще по сравнению с 1-й группой пациентов (АГ) ($p < 0.05$, χ^2 7.293, ОШ = 6.689; 95 % ДИ: 1.435–31.184). Генотип СС во 2-й группе пациентов (ХОБЛ +АГ) встречался в 5 раз реже по сравнению с 1-й группой пациентов и в 10 раз реже по сравнению с 3-й группой пациентов.

При изучении распределения генотипов полиморфизма гена -1082 G > A IL 10 выявлено, что генотип AA достоверно чаще встречался в 3-й группе пациентов (ХОБЛ без АГ), по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$, точный критерий Фишера 0.00806, ОШ = 24.2; 95 % ДИ: 1.18–496) и в 2 раза чаще, чем в 1-й группе пациентов (АГ) ($p < 0.05$, точный критерий Фишера 0.01199, ОШ = 0.07; 95 % ДИ: 0.003–1.27).

Проведенный анализ распределения генотипов полиморфизма гена -308 G > A TNF показал, что генотип GA в 3 раза чаще отмечен у пациентов 2-й группы, по сравнению с контрольной группой ($p < 0.01$, точный критерий Фишера 0.00974, ОШ = 4.714; 95 % ДИ: 1.412–15.744) и 3-й группой исследования (ХОБЛ без АГ) ($p < 0.01$, точный критерий Фишера 0.00532, ОШ = 5.304; 95 % ДИ: 1.606–17.516) и в 2.5 раза чаще, чем в 1-ой группе наблюдения (АГ) ($p < 0.001$, χ^2 13.891, ОШ = 3.952; 95 % ДИ: 1.886–8.279). При этом генотип GG во 2-й группе пациентов (ХОБЛ+АГ) встречался практически в 2 раза реже по сравнению с группой контроля и остальными группами исследования.

При изучении полиморфизмов генов -481C > T NAT2, -681G > A CYP2C19, -592 C > A IL 10 не было выявлено статистически значимых различий между группами исследования.

Следующий этап исследования включал анализ взаимозависимости показателей системы про-/антиоксиданты, клинико-лабораторных показателей и полиморфизма генов иммунной системы, системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и ACE у наблюдаемых групп пациентов.

В 1-й группе исследования (АГ без ХОБЛ) статистически значимые изменения клинико-лабораторных биохимических показателей крови выявлены в зависимости от носительства генотипов полиморфизма гена -313A > G GSTP1.

Уровень АЛТ и АСТ (Ед/л) у пациентов 1-й группы наблюдения находился в пределах референсных интервалов (< 41 Ед/л). Однако, необходимо отметить, что пациенты с носительством генотипа AA полиморфизма гена -313A > G GSTP1 имели статистически более низкие значения АЛТ и АСТ (Ед/л) по сравнению с генотипами AG+GG ($p < 0.01$) (таблица 3).

Таблица 3 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма генов -313A > G GSTP1 у пациентов в 1-й группе исследования (АГ без ХОБЛ)

Показатели	Генотипы	
	AA, N = 36	AG + GG, N = 42
АЛТ, Ед/л	0.00 (0.00, 14.50)**	14.50 (0.00, 24.35)**
АСТ, Ед/л	0.00 (0.00, 17.00)**	16.00 (0.00, 25.00)**

Примечание: * – различия при $p < 0.05$, ** – при $p < 0.01$, *** – при $p < 0.001$.

Статистически значимые различия в клинико-лабораторных биохимических показателях и показателях общего анализа крови в зависимости от генотипов полиморфизма генов иммунной системы, системы биотрансформации ксенобиотиков и АОЗ у пациентов 1-й группы исследования не выявлены (кроме описанных выше).

В результате анализа показателей системы про-/антиоксиданты у пациентов 1-й группы наблюдения, в зависимости от генотипов полиморфизма гена -174C > G IL 6, установлено, что пациенты с носительством генотипа GG име-

ют статистически значимое снижение активности Г-S-T по сравнению с генотипом CG ($p < 0.01$) и статистически значимое увеличение активности СОД по сравнению с генотипом CC ($p < 0.05$). Уровень активности Г-S-T у пациентов с генотипом GG был ниже на 30.83 %, чем у пациентов с генотипом CG, а активность СОД у пациентов с генотипом GG была выше на 18.46 %, чем у пациентов с генотипом CC.

Таким образом, у пациентов с носительством генотипа GG полиморфизма гена -174C > G IL 6, для которого характерно увеличение экспрессии и соответственно увеличение IL6 в крови, отмечается более выраженное напряжение ферментативного звена системы АОЗ, что отражается в повышенной активности СОД и более низком детоксикационном потенциале за счет снижения активности Г-S-T (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели системы про-/антиоксиданты в зависимости от генотипов полиморфизма гена -174C > G IL 6 у пациентов в 1-й группе исследования (АГ без ХОБЛ)

Генотип	N	МДА, мкМоль/л	КАТ, нМоль H ₂ O ₂ /мг Hb	Г-S-T, мМоль/мин/мг Hb	СОД, ус.ед
C/C	14	6.27(5.70, 7.90)	39.35 ± 10.10	37.25 ± 7.38	62.31 ± 13.83 [^]
C/G	45	7.12(5.92, 12.06)	34.98 ± 7.43	38.19 ± 10.41 ^{##}	68.35 ± 12.56
G/G	19	7.12(5.64, 10.86)	33.45 ± 6.28	29.19 ± 12.33 ^{##}	73.80 ± 9.98 [^]

Примечание: * – различие между аллелью 1 и гетерозиготой при $p < 0.05$ (** – при $p < 0.01$, *** – при $p < 0.001$); ^ – различия между аллелью 1 и аллелью 2 при $p < 0.05$ (^ – при $p < 0.01$, ^^ – при $p < 0.001$); # – различия между аллелью 2 и гетерозиготой при $p < 0.05$ (## – при $p < 0.01$, ### – при $p < 0.001$).

Установлено, что у пациентов 2-й группы исследования (АГ+ХОБЛ) уровень СРБ, мг/л статистически значимо отличался у пациентов с генотипом GA и AA полиморфизма гена -308G > A TNF-а, по сравнению с генотипом GG. У носителей генотипов GA+AA уровень СРБ, мг/л составил в среднем 6,05 мг/л, а у носителей генотипа GG 0.85 мг/л ($p < 0.001$). Наряду с этим, у пациентов 2-й группы исследования выявлены различия в уровне АЛТ, который был выше на 30.53 % у носителей генотипов GA+AA, чем у носителей GG ($p < 0.05$) и в уровне АСТ (Ед/л), статистически значимо превышавший данный показатель у пациентов с генотипами GA+AA по сравнению с генотипом GG ($p < 0.001$). Эти маркеры отражают общие сдвиги в метаболических процессах и состояние функции печени, которая является основным органом детоксикации, прежде всего, продукции компонентов системы биотрансформации ксенобиотиков.

Уровень креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови, которые отражают функцию почек и печени, также были различны в зависимости от генотипов полиморфизма гена -308G > A TNF-а ($p < 0.01$). Уровень креатинина у носителей генотипов GA+AA составил 83.50 ммоль/л и был выше на 15 % чем у носителей генотипа GG, уровень креатинина у которых составил 73.00 ммоль/л (таблица 5).

Результаты исследования показателей общего анализа крови у пациентов 2-й группы наблюдения в зависимости от генотипов полиморфизма гена -308G > A TNF-а продемонстрировали увеличение количества эритроцитов и

концентрации гемоглобина у носителей генотипа GA+AA по сравнению с генотипом GG. Уровень гемоглобина у носителей GG составил в среднем 13.80 г/л, тогда как у носителей GA+AA – 15.60 г/л, что может быть причиной нарушения реологических свойств крови (таблица 6).

Таблица 5 – Биохимические показатели крови в зависимости от генотипов полиморфизма гена -308G > A TNF-а у пациентов во 2-й группе исследования (АГ на фоне ХОБЛ)

Показатели	Генотипы	
	GA+AA, N = 34	GG, N = 28
СРБ, мг/л	6.05 (2.00, 9.00)***	0.85 (0.00, 3.99)***
АЛТ, Ед/л	17.10 (13.00, 22.90)*	13.10 (3.25, 19.65)*
АСТ, Ед/л	19.55 (16.00, 26.00)***	12.85 (5.00, 18.45)***
Креатинин, ммоль/л	83.50 (74.00, 102.00)**	73.00 (23.50, 83.75)**
Мочевина, ммоль/л	6.90 (5.00, 8.90)**	3.90 (0.00, 7.35)**

Примечание: * – различия при $p < 0.05$, ** – при $p < 0.01$, *** – при $p < 0.001$. Сокращения: СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – Липопротеины высокой плотности; ЛПНП – Липопротеины низкой плотности; ТГ – Триглицериды.

Таблица 6 – Показатели общего анализа крови в зависимости от генотипов полиморфизма гена -308G > A TNF-а у пациентов во 2-й группе исследования (АГ на фоне ХОБЛ)

Генотипы	Показатели			
	Эритроциты *10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты *10 ⁹ /л	Тромбоциты *10 ⁹ /л
GG, N = 28	4.46 (1.89, 4.90)***	13.80 (5.55, 15.15)***	6.45 (1.60, 10.81)	242.50 (97.50, 279.50)
GA+AA, N = 34	4.99 (4.75, 5.50)***	15.60 (14.40, 16.60)***	8.44 (6.68, 10.41)	252.00 (181.00, 281.00)

Примечание: * – различия при $p < 0.05$; ** – при $p < 0.01$; *** – при $p < 0.001$.

У пациентов 2-й группы наблюдения (АГ на фоне ХОБЛ) наблюдались особенности изменений в системе про-/антиоксиданты с носительством генотипов (GA+AA) полиморфизма гена -308G > A TNF-а. Уровень МДА с носительством генотипов GA+AA на 81,05 % был выше, чем у пациентов с носительством генотипа GG, что говорит о более выраженных процессах СРО и ПОЛ у данной подгруппы больных ($p < 0.001$). На фоне этого можно отметить, что у пациентов с носительством генотипов GA+AA одновременно наблюдается активация и напряжение в системах АОЗ и детоксикации, что отражается в увеличении активности Г-S-T, которая была статистически значимо выше на 41.93 % у пациентов с носительством генотипа GA+AA ($p < 0.001$) (таблица 7).

Анализ показателей системы про-/антиоксиданты в зависимости от генотипов полиморфизмов генов -174C > G IL 6, -1082G > A IL 10 и -592C > A IL 10 не показал достоверных различий в подгруппах с разными полиморфными вариантами изучаемых генов.

Анализ клинико-лабораторных биохимических показателей и показателей общего анализа крови в зависимости от генотипов исследуемых полиморфизмов генов не выявил статистически значимых различий между группами с различным генотипом у пациентов 3-й группы наблюдаемых больных.

Таблица 7 – Показатели системы про-/антиоксидантны в зависимости от генотипов полиморфизма гена -308G > A TNF-а у пациентов во 2-й группе исследования (АГ на фоне ХОБЛ)

Генотип	N	МДА, мкМоль/л	КАТ, нМоль H ₂ O ₂ /мг Hb	Г-S-T, мМоль/мин/мг Hb	СОД, ус.ед
G/G	28	7.44 (4.79, 11.39)***	36.63 (32.35, 41.06)	28.36 (20.71, 39.10)***	77.28 (65.72, 86.76)
G/A+A/A	34	13.36 (10.72, 14.46)***	39.90 (36.01, 43.50)	39.96 (34.98, 44.39)***	79.24 (69.85, 86.87)

Примечание: * – различие при $p < 0.05$; ** – при $p < 0.01$; *** – при $p < 0.001$.

Изучение показателей системы про-/антиоксидантны в 3-й группе наблюдения в зависимости от генотипа позволил отметить статистически значимые изменения у пациентов по гену -174C > G IL 6. Так, у данных пациентов установлены особенности по носительству генотипа CG и CC полиморфизма гена -174C > G IL 6. Уровень МДА у носителей генотипа CG был выше на 117.41 % чем у носителей генотипа CC и на 76,2 % чем у носителей GG ($p < 0.01$), что можно характеризовать как определенную генетическую предикцию активации СРО и ПОЛ. Статистически значимые различия показателей ферментного звена системы АОЗ у пациентов 3-й группы исследования в зависимости от полиморфизма гена -174C > G IL 6 не выявлены (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели системы про-/антиоксидантны в зависимости от генотипов полиморфизма генов -174C > G IL 6 у пациентов в 3-й группе исследования (ХОБЛ без АГ)

Генотип	N	МДА, мкМоль/л	КАТ, нМоль H ₂ O ₂ /мг Hb	Г-S-T, мМоль/мин/мг Hb	СОД, ус.ед
C/C	8	4.71 ± 2.07**	28.07 (26.04, 32.61)	17.21(15.15, 23.08)	79.27 (69.18, 80.51)
C/G	8	10.24 ± 3.90**	38.66 (30.89, 42.20)	36.00 (23.96, 39.98)	75.87 (70.45, 82.21)
G/G	6	5.81 ± 1.70	29.88 (18.98, 43.46)	27.61 (11.57, 57.20)	77.98 (70.71, 94.27)

Примечание: * – различие между аллелью 1 и гетерозиготой при $p < 0.05$ (** – при $p < 0.01$, *** – при $p < 0.001$); ^ – различия между аллелью 1 и аллелью 2 при $p < 0.05$ (^ – при $p < 0.01$, ^^ – при $p < 0.001$); # – различия между аллелью 2 и гетерозиготой при $p < 0.05$ (## – при $p < 0.01$, ### – при $p < 0.001$).

ВЫВОДЫ

1. При развитии мультифакторных заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, таких как артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких, наблюдаются значительная активация процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, что проявляется накоплением в тканях и биологических жидкостях избыточного количества продуктов перекисаации, прежде всего малонового диальдегида (в работе установлено повышение малонового диальдегида в крови более чем в 2 раза), что может характеризоваться как хронический окислительный стресс (наиболее выраженные изменения установлены у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких).

2. На фоне развития окислительного стресса у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких отмечается

напряжение в работе ферментного звена системы антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков, сопровождающееся разнонаправленными изменениями активности изучаемых энзимов (установлено статистически значимое повышение активности супероксиддисмутазы и снижение активности каталазы и глутатион-S-трансферазы). При этом наиболее выраженные изменения в показателях системы антиоксидантной защиты, относительно показателей контрольной группы, выявлены у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, что может служить фактором дополнительного образования агрессивных активных форм кислорода.

3. Носительство генотипов: CG или GG -174C > G IL-6, генотипов GA -308G > A TNF, генотипа GG полиморфизма гена -313A > G GSTP1 повышает риск развития коморбидной формы артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких. Носительство генотипа AA -1082G > A IL 10, генотипов AG полиморфизма гена -313A > G GSTP1, генотипов CT и TT полиморфизма гена -341C > T GSTP1, генотипа 1A*1B полиморфизма гена -392A > G CYP3A4 ассоциировано с риском развития хронической обструктивной болезни легких. Носительство генотипов ID и DD полиморфного локуса гена ACE Alu Ins/Del I > D можно рассматривать как риск развития артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких.

4. В зависимости от носительства определенных генотипов изучаемых факторов цитокиновой системы отмечается определенная закономерность изменений в системе про-/антиоксиданты: генотип CG полиморфного варианта гена -174C > G IL-6 способствует более выраженными сдвигам в системе про-/антиоксиданты у пациентов с артериальной гипертензией и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без артериальной гипертензии; генотип GA и AA полиморфного варианта гена -308G > A TNF способствует более выраженными сдвигам в системе про-/антиоксиданты у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких, что подтверждает факт взаимозависимости функционирования компонентов иммунной и антиоксидантной систем.

6. В качестве основы разработки прогностических чипов для оценки риска развития изучаемых мультифакториальных заболеваний могут служить, полиморфные варианты генов -174C > G IL-6, -308G > A TNF, -313A > G GSTP1, -7958 G > A SOD1 у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезнью легких; -1082G > A IL 10, -392A > G CYP3A4 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; ACE Alu Ins/Del I > D у пациентов с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких и их коморбидной формой, что требует дальнейшей корреляционной обработки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Существует необходимость проводить оценку оксидативных сдвигов в организме пациентов с изучаемыми мультифакторными заболеваниями (артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких и их ко-

морбидной формой), как дополнительного фактора оценки тяжести течения заболевания и контроля проводимого лечения. При этом наиболее перспективно определение уровня малонового диальдегида, как универсального маркера развития и уровня выраженности окислительного стресса.

2. Выявление генотипов CG и GG -174C > G IL-6, генотипов GA -308G > A TNF, генотипа GG полиморфизма гена -313A > G GSTP1 необходимо рассматривать как дополнительный риск развития коморбидной формы артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких, а генотипа AA -1082G > A IL 10, генотипа AG полиморфизма гена -313A > G GSTP1, генотипов CT и TT полиморфизма гена -341C > T GSTP1, генотипа 1A*1B полиморфизма гена -392A > G CYP3A44, как риск развития хронической обструктивной болезни легких.

3. Пациентам с носительством генотипов CG полиморфизма гена -174C > G IL-6, GA полиморфизма гена -308G > A TNF дополнительно проводить направленную антиоксидантную терапию, поскольку данный генотип ассоциирован с высоким уровнем оксидативных сдвигов в организме больных за счет повышения уровня малонового диальдегида и изменения активности ферментов антиоксидантной защиты.

4. Использовать полученные данные генотипирования для создания программ ДНК-чипов (проект создан), направленных на раннее выявление предрасположенности и прогнозирования развития мультифакторных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидной формы артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких на основании установленных генотипических особенностей при отдельных нозологиях и внедрить его в выпуск и широкомасштабное использование.

5. Целесообразно создание и использование прогностических генетических паспортов для отдельных групп нозологий с учетом выявленных проблемных генетических профилей для оценки риска развития изучаемых патологий и прогноза их течения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспектива дальнейшей разработки темы заключается в последующем исследовании связи полногеномных данных групп популяций с развитием МФЗ, в особенности с коморбидными состояниями, а также выявление различных метаболических сдвигов у пациентов с МФЗ. Известно, что одно и то же МФЗ может иметь различную клиническую вариабельность, поэтому особый интерес представляет дальнейшее изучение характера метаболических сдвигов у пациентов с АГ, ХОБЛ и их коморбидной формы в связи с их клинической вариабельностью на фоне полиморфизмов генов систем, вовлеченных в патологический метаболический процесс. Дальнейшее изучение связи полногеномного исследования и биохимического анализа позволят сконструировать генные и метаболические проблемные сети МФЗ для выявления как наиболее распро-

страненных клинических и метаболических фенотипов, так и для поиска генов-мишеней и, соответственно, разработки оптимального лечения с использованием подходов фармакогенетики. Также перспективным является дальнейшее исследование взаимосвязей между генетическими данными, развитием патологических метаболических сдвигов и изменением морфологической структурой тканей органов-мишеней при МФЗ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. ***Состояние системы про-/антиоксиданты у больных с мультифакториальными заболеваниями различного генеза / И. И. Павлюченко, Ю. И. Прозоровская, Е. И. Дыдышко [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2021. – № 1. – С. 16–21.**
2. Компетентностно-ориентированный подход к освоению молекулярно-генетических методов диагностики в подготовке врачей-ординаторов по специальности "генетика" и "клиническая лабораторная диагностика" / Л.Р. Гусарук, **Ю.И. Прозоровская**, И.И. Павлюченко, С.А. Корхмазова // Инновации в образовании: Материалы XII международной учебно-методической конференции, Краснодар, 23 марта 2022 года. Том 12. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2022. – С. 176–180.
3. Современные подходы в преподавании медицинской генетики в Кубанском государственном медицинском университете / К.Ю. Лазарев, С.А. Корхмазова, **Ю.И. Прозоровская** [и др.] // Инновации в образовании: Материалы XII международной учебно-методической конференции, Краснодар, 23 марта 2022 года. Том 12. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2022. – С. 274–279.
4. ***Полиморфизм RS652438 гена MMP12 и степень окислительного повреждения геномной ДНК при бронхиальной астме: экспериментальное нерандомизированное исследование / И. И. Павлюченко, Л. Р. Гусарук, Ю. И. Прозоровская [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29. – № 3. – С. 62–75.**
5. ***Ассортиментный перечень и метаболические эффекты лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксанта действия, представленных в обращение в Российской Федерации / Н. М. Бат, И. И. Павлюченко, Ю. И. Прозоровская [и др.] // International Journal of Medicine and Psychology. – 2022. – Т. 5. – № 5. – С. 133–138.**
6. ***Особенности сдвигов в системе про- /антиоксиданты у пациентов с мультифакториальными заболеваниями и коморбидными состояниями / И. И. Павлюченко, Ю. И. Прозоровская, Я. В. Клименко [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 32–38.**
7. Новые подходы в преподавании модуля «генетические технологии в медицине» / Д. В. Рукавичкин, И.И. Павлюченко, Я. В. Клименко, **Ю.И. Прозоровская** // Инновации в образовании: Материалы XIV международной учеб-

но-методической конференции, Краснодар, 11 апреля 2024 года. Том 14. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2024. – С. 424–427.

8. Роль полиморфизма генов защитно-адаптационных систем в развитии мультифакториальных заболеваний и коморбидных состояний / **Ю.И. Прозоровская**, И. И. Павлюченко, Г. А. Голубцова [и др.] // Здоровье нации в XXI веке: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции, Краснодар, 06 октября 2023 года. – Краснодар : ФГБУ «Российское энергетическое агентство» Минэнерго России Краснодарский ЦНТИ – филиал ФГБУ «РЭА» Минэнерго России, 2023. – С. 79–83.

9. ***Павлюченко, И. И. Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях: обсервационное исследование "случай – контроль"** / И. И. Павлюченко, Я. В. Клименко, Ю.И. Прозоровская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2024. – Т. 31. – № 6. – С. 28–39.

10. ***Роль полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитии коморбидной формы артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни лёгких** / Ю. И. Прозоровская, И. И. Павлюченко, Я. В. Клименко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2024. – Т. 19. – № 1. – С. 25–30.

11. Полиморфизм гена ACE у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Ю. И. Прозоровская**, И. И. Павлюченко, С. А. Корхмазова [и др.] // Генетические аспекты мультифакториальной патологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, приуроченной к 80-летию юбилею и памяти профессора Иванова Владимира Петровича, Курск, 20 сентября 2024 года. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2024. – С. 184–186.

12. ***Патент № 2833137 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/58, C12Q 1/6806, C12Q 1/6827. Способ прогнозирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких: заявл. 25.01.2024; опубл. 14.01.2025** / Ю. И. Прозоровская, И. И. Павлюченко. – Бюл. № 2. – 7 с.

13. ***Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620536 Российская Федерация. База данных информационного хранилища полиморфизмов генов систем биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, ренин-ангиотензин-альдостероновой и интерлейкинов у пациентов с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезни легких и их коморбидной формой: заявл. 26.12.2024; опубл. 30.01.2025** / Ю. И. Прозоровская, И. И. Павлюченко. – Бюл. № 2 – 1 с.

14. Особенности сдвигов в системе про-/антиоксиданты у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от полиморфизма гена – 308G > A TNF /

Ю. И. Прозоровская, Е. Ю. Плотникова, Я. В. Клименко, И. И. Павлюченко // Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего : Материалы III международной научно-практической конференции молодых ученых, Краснодар, 18 декабря 2024 года. – Краснодар : Кубанский государственный медицинский университет, 2025. – С. 362–367.

*** – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GSTP1 – глутатион-S-трансфераза пи1
NAT – N-ацетилтрансфераза
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АОС – антиоксидантная система
АПФ, ACE – ангиотензинпревращающему ферменту
АФК – активные формы кислорода
Г-S-T, GST – глутатион-S-трансфераза
ИЛ – 10, IL-10 – интерлейкин-10
ИЛ – 6, IL-6 – интерлейкин-6
ИС – иммунная система
КАТ, САТ – каталаза
КП – количественные показатели
КС – коморбидные состояния
МДА – малоновый диальдегид
МФЗ – мультифакториальные заболевания
ОС – оксидативный стресс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС – симпатoadреналовой системы
СОД, SOD – супероксиддисмутаза
СРО – свободно-радикальное окисление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистой системы
ФНО-а, TNF-a – фактор некроза опухоли
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Научное издание

Прозоровская Юлия Игоревна

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 06.10.2025

Печать трафаретная. Формат 60×84 ¹/₁₆.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2608

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – Юг»

350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9, литер «Г», оф. 41/3,

Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: id-yug@id-yug.com Сайт: <https://id-yug.com>