

---

# ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТАЛАЗЫ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**Т.А. Уклистая, Г.Т. Гусейнов,  
О.С. Полунина**

Кафедра внутренних болезней  
Педиатрический факультет  
ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия  
Минздравсоцразвития РФ  
*ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия, 414000*

**Х.М. Галимзянов**

Кафедра инфекционных болезней  
ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия  
Минздравсоцразвития РФ  
*ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия, 414000*

Проведен анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера С-262Т гена каталазы у 90 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия и характера сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Определение полиморфных локусов гена осуществляли методом полимеразной цепной реакции. При сравнении частот генотипов в группе больных ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без ИБС были выявлены достоверные различия. Достоверное увеличение частоты генотипа СС (отношение шансов 5,13,  $p = 0,01$ ) в группе больных ХОБЛ с ИБС говорит о повышенном риске данной патологии у носителей генотипа СС. У больных ХОБЛ носителей генотипа СС обнаружены более высокие показатели малонового диальдегида и более низкие значения уровня каталазы в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена каталазы.

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) проблема коморбидности и мультиморбидности приобретает особую актуальность. Исследования последних лет показывают, что ключевую роль в патогенезе как ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, так ХОБЛ играет оксидативный стресс, выраженность которого регулируется состоятельностью антиоксидантной системы [2, 4, 8, 9]. Широкое распространение получили геномные исследования по изучению генетико-биохимических полиморфных систем и взаимосвязи отдельных аллельных вариантов генов с различными патологическими состояниями [3]. Показано влияние полиморфизмов генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, на течение сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ [1, 5, 7].

**Цель исследования:** оценить значение полиморфизма С-262Т гена каталазы в качестве предиктора формирования ИБС и артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.

В задачи исследования входило: 1) изучить характер распределения различных генотипов полиморфного маркера С-262Т гена каталазы у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и характера сердечно-сосудистой патологии; 2) сопоставить результаты молекулярно-генетического исследования с активностью каталазы в сыворотке крови, уровнем малонового диальдегида и липидными показателями крови.

**Материалы и методы.** Первую группу составили 55 больных (мужчин 35, женщин 20, средний возраст  $65,7 \pm 9,2$  года), у которых ХОБЛ сочеталась с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II—III функциональный класс) и/или артериальной гипертонией. У всех пациентов длительность ХОБЛ превышала продолжительность течения сердечно-сосудистой патологии. Во вторую группу вошли 35 больных ХОБЛ без ИБС и артериальной гипертонии (мужчин — 29, женщин — 6, средний возраст  $58,5 \pm 10,7$  лет). Группы были сопоставимы по тяжести ХОБЛ, степени дыхательной недостаточности (показатель  $\text{SaO}_2$  —  $91,4 \pm 3,0\%$  и  $91,9 \pm 2,5\%$ , соответственно) и выраженности легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии —  $26,3 \pm 7,3$  мм рт. ст. и  $26,2 \pm 7,0$  мм рт. ст., соответственно). Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с классификацией GOLD (2008 г.), стабильной стенокардии напряжения и артериальной гипертонии в соответствии с Национальными рекомендациями (2008 г.). В исследование не включали лиц с сахарным диабетом и ожирением (индексом массы тела больше  $30 \text{ кг/м}^2$ , окружностью талии равной или более 94 см у мужчин и 80 см или более у женщин).

Определение полиморфизма C-262T гена каталазы (CAT) осуществляли методом полимеразной цепной реакцией в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург). Содержание малонового диальдегида (МДА) и активность CAT в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по методу K. Jagi (1968) в модификации M. Uchiyama, M. Mihara (1995 г.) и M.A. Королюк с соавт. (1988), соответственно.

Сравнение количественных переменных в двух независимых группах при нормальном типе распределения проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, в случае другого распределения использовали критерий Манна—Уитни. При сравнении количественных переменных в трех и более независимых группах использовали критерий Краскела—Уоллиса. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами оценивали по  $\chi^2$ . Об ассоциации генотипов с патологическим фенотипом судили по величине отношения шансов (ОШ).

**Результаты исследования и обсуждение.** В связи с тем, что в сравниваемых группах имели место достоверные различия по возрасту и полу пациентов, нами определена частота встречаемости полиморфизма C-262T гена CAT в целом среди больных ХОБЛ в зависимости от пола, возраста. Распределение генотипов у мужчин выглядело следующим образом: СС — 17 человек, СТ — 43, ТТ — 4, а у женщин: СС — 7 человек, СТ — 18, ТТ — 1. Различия статистически не значимы ( $\chi^2 = 0,2$ , *df* = 2, *p* = 0,903). В возрастных группах до 65 лет и старше 65 лет также не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов ( $\chi^2 = 0,2$ , *df* = 2, *p* = 0,899).

Полученные результаты при изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера гена САТ у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ИБС представлены в табл. 1. Таким образом, среди больных ХОБЛ с ИБС достоверно ( $p = 0,035$ ) возростала частота лиц носителей генотипа СС.

Таблица 1

**Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера С-262Т гена САТ у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ИБС**

Генетический маркер	Частота аллелей и генотипов		P
	«ИБС+», $n = 36$	«ИБС-», $n = 54$	
Аллель С	0,639	0,583	0,556
Аллель Т	0,361	0,417	0,644
Генотип СС	0,389	0,185	0,035
Генотип СТ	0,500	0,796	0,004
Генотип ТТ	0,111	0,019	0,066

Не было выявлено статистически значимых различий в распределении частот генотипов полиморфного маркера гена САТ у больных ХОБЛ в зависимости от наличия артериальной гипертензии ( $\chi^2 = 2,4$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,301$ ). При исследовании частоты распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера гена САТ в группах в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и ее выраженности, нами определено, что их различия также статистически не достоверны ( $\chi^2 = 7,9$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0,243$  и  $\chi^2 = 3,8$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0,747$ , соответственно).

Данные литературы по анализу ассоциаций полиморфизма С-262Т гена каталазы с активностью фермента у больных с различной патологией противоречивы [5]. По результатам проведенного исследования у больных ХОБЛ с генотипом СТ уровень активности САТ в сыворотке крови составила  $21,0 \pm 3,5$  мКат/л, что было достоверно ( $p < 0,001$ ) выше, чем у пациентов, имеющих генотип СС —  $17,7 \pm 1,8$  мКат/л. Не выявлено достоверных различий в показателях активности САТ у больных с генотипами СС и ТТ.

Нами проведен анализ значений уровня активности САТ в сыворотке крови, уровня МДА, показателей липидного обмена в группах больных ХОБЛ с ИБС и без нее. Уровень активности САТ в группе больных ХОБЛ в сочетании с ИБС был достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе больных ХОБЛ без ИБС ( $18,4 \pm \pm 2,3$  мКат/л, против  $21,0 \pm 3,3$  мКат/л). Уровень МДА в группе больных при сочетании ХОБЛ с ИБС составил  $4,59$  мкмоль/л ( $3,24 : 5,04$  мкмоль/л), что было достоверно ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе больных ХОБЛ без ИБС, соответственно  $2,76$  мкмоль/л ( $2,19 : 3,14$  мкмоль/л). При сравнении уровня МДА в подгруппах с разными генотипами изучаемого полиморфного маркера (табл. 2) получено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение уровня МДА в группе пациентов с генотипом СС. В связи с малым числом наблюдений в группе пациентов с генотипом ТТ эти случаи были объединены с гетерозиготами.

Таблица 2

**Сравнение групповых значений МДА в подгруппах больных ХОБЛ с разными генотипами полиморфного маркера С-262Т гена САТ**

Генотип	Больные ХОБЛ без ИБС			Больные ХОБЛ с ИБС		
	кол-во, <i>n</i> = 54	МДА, мкмоль/л	<i>p</i>	кол-во <i>n</i> = 36	МДА, мкмоль/л	<i>p</i>
СС	11	3,23 (2,98 : 4,21)	<i>p</i> < 0,001	18	4,93 (3,47 : 5,12)	<i>p</i> < 0,01
СТ и ТТ	43	2,54 (1,91 : 2,93)		18	4,29 (2,37:4,76)	

Ассоциации аллельных вариантов генов, кодирующих антиоксидантные ферменты с дислипидемией, практически не исследованы. В табл. 3 представлены показатели ОХ у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС с разными генотипами полиморфного маркера гена САТ.

Таблица 3

**Сравнение групповых значений холестерина в подгруппах больных ХОБЛ с разными генотипами полиморфного маркера С-262Т гена САТ**

Генотип	Больные ХОБЛ без ИБС			Больные ХОБЛ с ИБС		
	кол-во, <i>n</i> = 54	ОХ, ммоль/л	<i>p</i>	кол-во, <i>n</i> = 36	ОХ, ммоль/л	<i>p</i>
СС	11	4,8 (4,5 : 5,8)	<i>p</i> < 0,05	18	6,2 (5,1 : 6,8)	<i>p</i> < 0,05
СТ и ТТ	43	4,5 (4,1 : 5,1)		18	5,4 (4,9 : 5,9)	

У больных ХОБЛ как с ИБС, так и при ее отсутствии при наличии генотипа СС отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровня ОХ. В сравниваемых группах больных с ИБС и без ИБС не выявлено достоверных различий в показателях ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. При этом содержание ХС ЛПНП у больных при наличии генотипа СС имело тенденцию к повышению, но достоверных различий не выявлено. В целом по группе больных ХОБЛ выявлена средней силы прямая положительная корреляционная связь уровня МДА с уровнями ОХ и ХС ЛПНП ( $r = 0,43$  и  $r = 0,42$ ,  $p < 0,001$ , соответственно) и средней силы отрицательная корреляционная связь между показателем активности САТ в сыворотке крови и уровнями ОХ и ХС ЛПНП ( $r = 0,39$  и  $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ , соответственно).

Для оценки ассоциации полиморфизма гена САТ и общепризнанных факторов риска развития ИБС (пол, возраст, артериальная гипертензия, уровень ХС ЛПНП) использовали метод логистической регрессии. Так как по данным ряда исследований установлена корреляция степени тяжести ХОБЛ и сопутствующей кардиоваскулярной патологии [6], в качестве независимой переменной в анализ была включена и степень тяжести заболевания. Одним из условий применения метода логистической регрессии является отсутствие корреляции между неза-

висимыми признаками, поэтому в анализ не был включен уровень ОХ в крови и индекс курения. Генотип гена САТ оценивался в виде СС против комбинации СТ + ТТ. В табл. 4 приведен результат анализа.

Таблица 4

**Результаты проведенного анализа логистической регрессии по оценке факторов риска формирования ИБС у больных ХОБЛ**

Фактор риска	$\beta$	ОШ	p	-95% ДИ	+95% ДИ
Артериальная гипертензия	0,22 ± 0,61	1,24	0,722	0,37	4,23
Пол	0,06 ± 0,65	1,07	0,923	0,29	3,91
Возраст	1,50 ± 0,58	4,48	0,011	1,42	14,16
Степень тяжести ХОБЛ	0,28 ± 0,40	1,32	0,481	0,60	2,92
Повышение ХС ЛПНП	2,15 ± 0,63	8,58	0,001	2,44	30,13
Полиморфизм С-262Т гена САТ	1,64 ± 0,62	5,13	0,010	1,50	17,54

По показателю ОШ видно, что влияние на прогноз формирования ИБС у больных ХОБЛ из оцениваемых факторов оказывают: возраст пациента, уровень ХС ЛПНП и характер генотипа по полиморфизму С-262Т гена САТ.

**Выводы.** Таким образом, наряду с общепризнанными факторами риска у больных ХОБЛ с целью прогнозирования развития ИБС несомненное значение имеет исследование состояния систем антиоксидантной защиты, включая полиморфизм С-262Т гена каталазы. Полученные данные позволяют прогнозировать неблагоприятное течение ХОБЛ, что важно для своевременной коррекции проводимой терапии на модифицируемые факторы риска.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ахмадишина Л.З. Полиморфизм генов ферментов монооксигеназной системы и антиоксидантной защиты у больных хроническими заболеваниями дыхательной системы в республике Башкортостан: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — Уфа, 2007.
- [2] Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — № 4. — С. 24—30.
- [3] Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
- [4] Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология // Клиницист. — 2007. — № 1. — С. 13—19.
- [5] Пардо П.Г. Метаболические и молекулярно-генетические маркеры антиоксидантной защиты у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009.
- [6] Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы // Пульмонология. — 2007. — № 6. — С. 78—86.
- [7] Солодилова М.А. Вовлеченность полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в формирование предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям человека: Автореф. дисс. ... док. биол. наук. — М., 2009.
- [8] Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. — 2006. — № 5. — С. 122—126.
- [9] Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции // Пульмонология. — 2004. — № 4. — С. 111—115.

## **THE INFLUENCE OF CATALAZA GENE POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

**T.A. Uklistaya, G.T. Guseinov,  
O.S. Polunina**

Department of internal diseases of pediatric faculty  
SBEI HPE «Astrakhan state medical academy» MHPSD RF  
*Bakinskaya str., 121, Astrakhan, Russia, 414000*

**H.M. Galimzyanov**

Department of infectious diseases  
SBEI HPE «Astrakhan state medical academy» MHPSD RF  
*Bakinskaya str., 121, Astrakhan, Russia, 414000*

Distribution analysis of alleles and genotypes of polymorphic markers C-262T catalaza gene in 90 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in connection with presence and character of attendant cardiovascular pathology was made. Detection of polymorphic gene locus was made by polymerase chain reaction. Significant differences in genotypes frequency in patients with COPD and ischemic heart disease (IHD) and without it were discovered. Statistically significant increase of genotype CC frequency (relation of possibilities 5,13  $p = 0,01$ ) in COPD patients with IHD showed the increased risk of such pathology in CC genotype carriers. Among COPD patients with genotype CC higher indicators of malonate dialdehyde and lower catalaza level in blood serum were detected.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, catalaza gene polymorphism.