

M. Politis, C. Loane // Sci. World J. – 2011. – N 11. – P. 1726–1734. doi.org/10.1100/2011/172893

22. Serotonin transporter polymorphic region 5-HTTLPR modulates risk for Parkinson's disease / X. Zhang, X. Cheng, Y.B. Hu [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 1957.e9-1957.e14. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.002

23. Substance Abuse Disorder and Major Depression are Associated with the Human 5-HT 1B Receptor Gene (HTR1B) G861C Polymorphism / Y.-Y. Huang, M.A. Oquendo, J.M. Harkavy Friedman [et al.] // Neuropsychopharmacology. –

2003. – Vol. 28. – P. 163–169. doi.org/10.1038/sj.npp.1300000

24. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity / M.J. Parsons, U.M. D'Souza, M.J. Arranz [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 56, N 6. – P. 406–410. doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.020

25. The association of serotonin transporter gene polymorphism and geriatric depression: A meta-analysis / Z. Gao, H. Yuan, M. Sun [et al.] // Neurosci. Lett. – 2014. – Vol. 578. – P. 148–152. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.046

26. Visual Hallucinations as Incidental Negative Effects of Virtual Reality on Parkinson's Disease Patients: A Link with Neurodegeneration? / G. Albani, E. Pedrolì, P. Cipresso [et al.] // Parkinsons Dis. – 2015. – 2015. – P. 194629. doi: 10.1155/2015/194629.

27. Visual hallucinations in Parkinson's disease are not influenced by polymorphisms of serotonin 5-HT_{2A} receptor and transporter genes / L. Kiferle, R. Ceravolo, L. Petrozzi [et al.] // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 422, N 3. – P. 228–231. doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.028

Е.А. Кондрашова, В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук СИСТЕМНЫЕ И ТОПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ КУРЕНИИ И РАННИХ СТАДИЯХ ХОБЛ И АГ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.04

УДК 619:616

Определены системные и топические маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования у лиц с анамнезом курения, ранними стадиями артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с помощью оценки содержания в сыворотке крови факторов роста (TGF- β , VEGF, белка ST-2) и эндотелина, а также дуплексного сканирования сонных артерий и стрейн-эхокардиографии. Из изученных системных маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования при ранних стадиях ХОБЛ и АГ у активно курящих лиц наиболее значимыми детерминантами являются VEGF и ЭТ-1. Несмотря на отсутствие различий в показателях липидного обмена между обследованными группами, именно у курящих лиц с ХОБЛ и АГ присутствуют более выраженные признаки атеросклероза в сонных артериях. Также при ранних стадиях ХОБЛ и АГ наблюдаются нарушения локальной сократимости миокарда. Топические изменения сосудов эластического типа и миокарда у курящих лиц с ХОБЛ и АГ имеют взаимосвязь у курильщиков всех групп с содержанием ST2, у пациентов с ХОБЛ и АГ – с уровнем VEGF.

Ключевые слова: табакокурение, артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелин-1, трансформирующий фактор роста TGF β -2, васкуло-эндотелиальный фактор роста-VEGF, белок ST2, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Systemic and topical markers of cardiovascular remodeling were determined in individuals with a history of smoking and early stages of arterial hypertension (AH) and COPD by assessing serum levels of growth factors (TGF- β , VEGF, ST-2 protein) and endothelin, as well as duplex scanning of the carotid arteries and strain echocardiography. Of the studied systemic markers of cardiovascular remodeling in the early stages of COPD and hypertension in active smokers VEGF and ET-1 are the most significant determinants. Despite the absence of differences in lipid metabolism between the examined groups, it is smokers with COPD and hypertension who have more pronounced signs of atherosclerosis in carotid arteries. Also, in the early stages of COPD and AH, disorders of local myocardial contractility are observed. Topical changes in vessels of the elastic type and myocardium in smokers with COPD and AH have a relationship in smokers of all groups with ST2 content, in patients with COPD and AH with VEGF levels.

Keywords: smoking, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelin-1, transforming growth factor TGF β -2, vasculo-endothelial growth factor-VEGF, ST2 protein, cardiovascular remodeling.

Стремительное изменение демографической структуры современного общества с прогнозируемым к 2050 г.

КОНДРАШОВА Елена Анатольевна – ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Владивосток), врач ультразвуковой диагностики КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», eak912@list.ru; Институт терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ: **НЕВЗОРОВА Вера Афанасьевна** – д.м.н., проф., директор, nevzorova@inbox.ru, **ЗАХАРЧУК Наталья Владимировна** – д.м.н., доцент, zaharchuknat@mail.ru.

удвоением в популяции доли лиц старше 60 лет [14] нацеливает на поиск механизмов, усиливающих восприятие организма к развитию заболеваний, ассоциированных с различными механизмами старения [9, 13]. Согласно данным реальной клинической практики, более 25% пациентов старшей возрастной группы имеют коморбидную патологию, значимый вклад в наличие которой вносит сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ [3]. Одной из гипотез развития кардиопульмонального континуума, связанного со старением организма, является теория воспаления низкой градации с накоплением в крови циркулирующих провоспалительных цитокинов, факторов сосудистого роста и вазоконстрик-

ции [4,5]. Воспаление сосудистой стенки способствует ее ремоделированию, повреждению, увеличению жесткости, развитию атеросклероза [1]. Согласно доминирующей концепции превентивной медицины, наибольший интерес представляет изучение маркеров ремоделирования органов-мишеней у лиц, подверженных воздействию факторов риска и/или с ранними стадиями хронических неинфекционных заболеваний.

Материалы и методы. В исследование включено 114 лиц в возрасте 48,8 $\pm$ 0,68 года (мужчин 55%), являющихся активными курильщиками табака с индексом пачка/лет 10 и более (ИКЧ=17 $\pm$ 2 пачка/лет). Группа контроля – некурящие лица (14 чел.) сопоста-

Таблица 1

Содержание VEGF, TGF- β 2, белка ST2 и ЭТ-1 в обследованных группах

Показатель	Группа				
	1-я (n=14)	2-я (n=37)	3-я (n=28)	4-я (n=18)	5-я (n=17)
VEGF, пг/мл	63,10 (0-111,11)	71,8 (40,01-96,05)	107,27 (75,81-164,47)	150,09 (112,62-198,94)* (p=0,043)	210,31 (121,99-243,77)* *(p=0,002) '(p=0,001)
Эндотелин-1, пг/мл	36,46 (30,31-43,51)	49,61 (35,39-67,98)	60,18 (37,37-82,84)* (p=0,044)	59,78 (47,81-84,94)	78,19 (72,16-85,58)* (p=0,02)

Различия статистически значимы по отношению: * – к группе здоровых (1-я группа), ' – к группе курильщиков без АГ (2-я группа).

вимые по возрасту с основной группой (48,0 $\pm$ 0,66). Исследование было одобрено независимым Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Пациенты были включены в исследование после подписания информированного согласия. Критериями исключения из исследования были любые документированные хронические неинфекционные заболевания, ожирение. Пациенты были разделены на пять групп: 1-я – здоровые (контроль), некурящие лица (n=14), 2-я – условно здоровые курильщики без АГ и ХОБЛ (n=37), 3-я – лица с АГ (n=28), 4-я – пациенты с ХОБЛ без АГ (n=18), 5-я – пациенты с сочетанием ХОБЛ и АГ (n=17).

Пациентами были заполнены опросники – mMRC и CAT, данные анамнеза обострений. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании данных спирометрии, выполненной на аппарате Spirolab III до и после пробы с бронхолитиками (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% и прирост ОФВ₁ < 12% от исходных значений). Измерение АД проводили согласно ГОСТ 52623.1-2008. Для оценки липидного профиля использовали значения ОХ, ТГ, ЛПВП и ЛПНП. Воспалительный потенциал плазмы крови оценивали с помощью TGF- β 2 нг/мл, VEGF пг/мл, ST2 (1:10 нг/мл, 1:50 нг/мл). Для оценки вазоконстрикторного потенциала плазмы крови определяли содержание ЭТ-1 (пг/мл). Всем пациентам были выполнены дуплексное сканирование БЦА и трансторакальная стрейн-ЭХОКГ на приборе «Vivid E9» GE (США). Расчет степени стеноза сонных артерий выполнялся согласно методике ECST по диаметру. Тяжесть атеросклеротического поражения БЦА оценивалась по количеству атеросклеротических бляшек (АСБ) и сумме стенозов в процентах. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) определена при оценке трансмитрального потока, экскурсии МЖП, объема левого предсердия и трику-

спидальной регургитации. С целью оценки деформации миокарда левого желудочка проводили анализ параметров средних значений деформации в базальных (СБ), медиальных (СМ) и апикальных сегментах (СА). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение. По данным спирометрии, у 35 (35%) обследованных впервые была выявлена ХОБЛ (ОФВ₁ 86,4 $\pm$ 3,3% долж). 1-й степени. Согласно данным опросников mMRC, САТ и частоты обострений все пациенты с ХОБЛ были отнесены к группе с малым количеством симптомов и низким риском обострений (группа А). АГ была выявлена у 45 (45%) обследованных. Систолическое АД при АГ составило 145,23 $\pm$ 1,1 мм рт.ст., диастолическое АД – 80,88 $\pm$ 0,63 мм рт.ст. (p<0,05 по отношению к лицам без АГ), т.е. АГ 1-й степени. У 17 пациентов с ХОБЛ установлена АГ, т.е. половина пациентов с ХОБЛ имели коморбидность по АГ. По результатам лабораторных исследований отсутствуют различия в содержании TGF- β 2 и ST2 (1:10 нг/мл, 1:50 и нг/мл) между всеми 5-ю группами (p=0,3). В то же время содержание VEGF было значимо выше в группах пациентов с ХОБЛ независимо от наличия АГ по отношению к 1-й группе (p=0,043, p=0,002) и в 5-й группе пациентов по отношению к группе курильщиков без АГ (p=0,001). Уровень ЭТ-1, являющегося одним из наиболее мощ-

ных эндогенных вазоконстрикторов, оказался выше у курящих лиц с АГ и в 5-й группе относительно 1-й группы (соответственно p=0,044 и p=0,02). Иными словами, маркеры «стареющего» клеточного фенотипа – TGF- β 2 и белок ST2, связанный с активацией провоспалительного ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF- κ B) [8, 10], оказались незначимыми для лиц с ранними стадиями ХОБЛ и АГ. Вместе с тем, для ХОБЛ наибольшее значение показало повышение содержания VEGF, а для пациентов с АГ – ЭТ-1 (табл. 1). По данным ЭХОКГ, ни у одного обследованного не были выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатация камер сердца, снижение систолической функции желудочков. Соответственно, у лиц с АГ, включенных в исследование, была I стадия заболевания. ДДЛЖ I типа наблюдалась во всех группах курильщиков с различной частотой и значимо чаще в 5-й группе пациентов ($\chi^2=11,5$; p=0,009), в 1-й группе диастолическая функция ЛЖ была нормальной. Таким образом, можно предположить, что у курильщиков с наличием ХОБЛ и АГ на начальных стадиях происходит нарушение эластических свойств миокарда. Глобальная продольная деформация ЛЖ была в пределах нормативных значений у пациентов всех групп. Методом стрейн-ЭХОКГ было установлено снижение локальной продольной деформации ЛЖ в базальных и медиальных сегментах, статистиче-

Таблица 2

Средние значения локальной продольной деформации по отделам ЛЖ

Уровень миокарда ЛЖ	Группа				
	1-я (n=14)	2-я (n=37)	3-я (n=28)	4-я (n=18)	5-я (n=17)
СБ стрейн	-18,83	-17,83	-16,41	-17,83	-15,33 (p=0,017)*
СМ стрейн	-22,50	-20,50	-19,66	-19,50	-19,25 (p=0,038)*

*Различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой (p<0,05).

ски значимо чаще встречающееся у пациентов с ХОБЛ и АГ по отношению к 1-й группе ($p=0,017$ и $p=0,038$), а также нарушение процессов релаксации ЛЖ в группе курильщиков без ХОБЛ и АГ ($p<0,05$), что свидетельствует о снижении контрактильной способности миокардиальных волокон у курильщиков с ХОБЛ и АГ, прежде всего, в базальных и медиальных сегментах (табл. 2). Возможно, ранние признаки деформации миокарда связаны с установленной в нашем исследовании активацией синтеза ЭТ-1 и VEGF, участвующих в процессах дегенерации эластина, изменении процессов микроокружения кардиомиоцитов с накоплением профиброгенного потенциала [10,7]. В группе пациентов с ХОБЛ и АГ была выявлена значимая зависимость показателей VEGF с данными средней продольной деформации ЛЖ в базальных сегментах и БАП ($r_{xy}/p=0,44$ и $0,45$ соответственно) и ЭТ-1 с БАП ($r_{xy}/p=0,466$). Курение относится к значимым факторам развития дислипидемии и атеросклероза [1]. В нашем исследовании не получено значимых различий в показателях липидного обмена во всех группах обследованных. Однако АСБ отсутствовали в 1-й группе. В то время как у курильщиков всех групп АСБ имелись и составляли менее 50% перекрытия просвета сосуда. При оценке суммарной степени стеноза и распространенности атеросклероза по количеству АСБ показатели оказались статистически значимо выше в 5-й группе по отношению к группе условно здоровых курильщиков ($z=2,51$; $p=0,01$; $z=2,53$; $p=0,01$). Очевидно, курение обладает самостоятельным проатерогенным эффектом в силу активации оксидативного стресса, снижения активности NF- κ B и ростом провоспалительного потенциала плазмы крови [6]. Действительно, согласно полученным нами данным во всех группах курильщиков была выявлена значимая зависимость распространенности атеросклероза от показателей ST2, без значимых межгрупповых различий (r_{xy}/p в 2-й- 5-й группах соответственно: $0,621$, $0,492$, $0,866$, $0,457$).

Коморбидность ХОБЛ и АГ способствует более выраженным эндотелиальным повреждениям, однако, несмотря на сходные патологические изменения у пациентов со схожим ИК, отмечается различная их степень выраженности (наличие АСБ, ДДЛЖ, на-

рушения релаксации ЛЖ), что может быть связано как с метаболической и/или клеточной дисфункцией, так и с генетическими факторами, требующими дальнейшего изучения.

Заключение. Курение является одним из ведущих факторов развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), вносящих наиболее весомый вклад в заболеваемость и смертность населения. К ранним заболеваниям, входящим в когорту ХНИЗ, относятся ХОБЛ и АГ, почти в 50% случаев формирующие легочно-сердечную коморбидность [12]. Среди ранних маркеров кардиопульмонального континуума важное значение для ХОБЛ имеет повышение уровня VEGF, для АГ – ЭТ-1 и, соответственно, их сочетание. У пациентов с ранними стадиями ХОБЛ и АГ наблюдаются признаки повреждения миокарда в виде снижения средних значений локальной продольной деформации ЛЖ в базальных и медиальных сегментах, напрямую зависящие от содержания ЭТ-1 и уровня VEGF. В развитии атеросклероза при курении вносит вклад вялотекущее воспаление, о чем свидетельствует прямая связь его распространенности с содержанием белка-ST2. Очевидно, понимание сигнальных и клеточных механизмов развития цепи событий на ранних этапах кардиопульмонального континуума позволит подойти к поиску новых терапевтических мишеней воздействия для прерывания его прогрессирования.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 19-29-01077 и является частью государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинико- фенотипические варианты и молекулярно- генетические особенности старения сосудов у людей разных этнических групп».

Литература

1. Богданов Д.Ю. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Д.Ю. Богданов, Е.А. Кондрашова, Н.В. Кулакова // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;(4):45-50.
2. Bogdanov DJu, Kondrashova EA, Kulakova NV. Risk factors' characteristics of cardiovascular disease in the population of Primorsk Region residents depending on the status of smoking and

age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF). Tikhookeanikiy meditsinskiy zhurnal. 2017;(4):45-50.

2. Ротарь О.П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова // Артериальная гипертензия. 2020;26(2):133-145.

Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. Arterial Hypertension. 2020;26(2):133-145. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145

3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012; 380: 37–43

4. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013; 16: 14–20; Ichimaru Y, Krimmer DI, Burgess JK, et al. TGF- β enhances deposition of perlecan from COPD airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 302: L325–L333

5. Ichimaru Y, Krimmer DI, Burgess JK, et al. TGF- β enhances deposition of perlecan from COPD airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 302: L325–L333;

6. Mercado N, Thimmulappa R, Thomas CM, et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun 2011; 406: 292–298

7. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging. (EVA). Aging Dis 2014; 5: 109–113

8. Ogger PP, Silva JD, Aghapour M, et al. Early Career Members at the ERS Lung Science Conference 2020: metabolic alterations in lung ageing and disease. Breathe 2020; 16: 200063.

9. Peter J. Barnes European Respiratory Journal 2015 45: 790-806; DOI: 10.1183/09031936.00229714

10. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of the elastin-laminin receptor. Atherosclerosis 1996; Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging. Am J Geriatr Cardiol 2003; 12: 9–13 123: 169–179. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging. (EVA). Aging Dis 2014; 5: 109–113

11. Shelton DN, Chang E, Whittier PS, et al. Microarray analysis of replicative senescence. Curr Biol 1999; 9: 939–945. Peter J. Barnes Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. European Respiratory Journal 2015 45: 790-806

12. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 728–735

13. William MacNee, Roberto A. Rabinovich and Gourab Choudhury. Ageing and the border between health and disease. Eur Respir J 2014; 44: 1332–1352. Peter J. Barnes Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. European Respiratory Journal 2015 45: 790-806; DOI: 10.1183/09031936.00229714

14. World Health Organization. Ageing and Life Course. Care and independence in older age. www.who.int/ageing/en Date of last access: July 2021