

УДК 616.24-08+577.15.07

РЕГУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Ж.К. Канатбекова¹, А.В. Шаханов¹, О.М. Урясьев¹, Е.М. Гольдина², А.А. Никифоров³

¹ - ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия

Кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша

² - ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия

³ - ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия

Центральная научно-исследовательская лаборатория

Научный руководитель – д.м.н., профессор О.М. Урясьев

Резюме. Развитие персонализированной медицины требует поиска и разработки биомаркеров социально значимых заболеваний, к которым относится хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Существующие научные данные указывают на значительную роль оксида азота (NO) в патогенезе заболеваний дыхательных путей, но роль модуляторов синтеза NO, таких как L-аргинин, асимметричный диметиларгинин (ADMA) и аргиназа-1, остается спорной. Так как NO имеет малое время жизни, в нашем исследовании мы ставили цель оценить влияние и клиническое значение регуляторов синтеза NO на ХОБЛ. По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что наличие у больного ХОБЛ не оказывает значимого влияния на определяемые уровни регуляторов синтеза NO, однако регуляторы синтеза NO имеют влияние на течение ХОБЛ.

Ключевые слова. ХОБЛ; ADMA; оксид азота; аргиназа-1; L-аргинина; биомаркеры.

REGULATORS OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Zh.K. Kanatbekova¹, A.V. Shakhanov¹, O.M. Uryasev¹, E.M. Goldina², A.A. Nikiforov³

¹ - Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash

² – SBI of the Ryazan region "Regional Clinical Hospital", Ryazan, Russia

³ - Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Central Research Laboratory

Scientific supervisor – Doctor of Medical Sciences, professor O.M. Uryasev

Abstract. The development of personalized medicine requires the search and development of biomarkers of socially significant diseases, which include chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Existing scientific evidence indicates a significant role for nitric oxide (NO) in the pathogenesis of airway diseases, but the role of NO synthesis modulators such as L-arginine, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and arginase-1 remains controversial. Since NO has a short lifetime, in our study we aimed to evaluate the effect and clinical significance of NO synthesis regulators on COPD. According to the results of our study, it can be concluded that the presence of COPD in a patient does not have a significant effect on the determined levels of NO synthesis regulators, however, NO synthesis regulators have an effect on the course of COPD.

Keywords. COPD; ADMA; nitric oxide; arginase-1; L arginine; biomarkers.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - это часто приводящее к тяжелой инвалидности хроническое заболевание легких с высокой распространенностью [1, 2, 3]. ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2.8 млн человек, что составляет 4.8% всех причин смерти. В целях предупреждения, профилактики и ранней диагностики ХОБЛ существует значительный объем исследований, направленных на лучшее понимание патофизиологии ХОБЛ [1, 4]. Одним из перспективных

направлений, изучающий патогенез развития ХОБЛ, является изучение системы оксида азота [3]. Недостатком оценки оксида азота является малое время жизни молекулы и его быстрое окисление. Это затрудняет его определение в крови, что делает важным поиск связанных с NO биомаркеров, прямо или косвенно влияющих на уровень оксида азота. Поэтому альтернативный подход заключается в измерении стабильных регуляторов синтеза оксида азота, таких как L-аргинин, аргиназа-1 и асимметричный диметиларгинин (АДМА). В ранее проведенных исследованиях говорится значимая роль регуляторов синтеза оксида азота в патогенезе бронхообструктивных заболеваний, при этом малоизученным остаётся влияние регуляторов синтеза оксида азота на течение ХОБЛ.

Цель исследования. Изучить клиническое значение определения у больных ХОБЛ регуляторов синтеза оксида азота в плазме крови (L-аргинина, аргиназы-1 и асимметричного диметиларгинина).

Материалы и методы. Исследование проходило на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша на базе Рязанской областной клинической больницы в отделении пульмонологии при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых - кандидатов медицинских наук (МК-2925.2022.3). В исследование включено 82 человека в возрасте от 33 до 64 лет, средний возраст составил 56 [52; 60] лет и разделены на две группы. Основная группа включала 61 пациента с ХОБЛ, а контрольная – 21 практически здоровых людей. Исследуемые группы были сопоставимы по полу ($p=0,16$), возрасту ($p=0,07$), а также по статусу курения. Определение уровня L-аргинина, аргиназы-1 и АДМА в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием лабораторных наборов Cloud-Clone Corp. (Китай).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ jamovi 1.8. Нормальность распределения признаков оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для описания признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m) с учётом 95% доверительного интервала, запись результатов дана в виде $M \pm m$. Описание количественных признаков, распределение которых отличается от нормального, дано в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, а Q25 и Q75 – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Для сравнения групп по количественному признаку использованы критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при наименьшем значении ожидаемого явления менее 5). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой отмечен более высокий уровень аргиназы-1 в плазме (1,27 [0,83; 2,50] нг/мл против 0,70 [0,60; 1,73] нг/мл, $p=0,064$). Однако, не было различий между группами ХОБЛ и контрольной группой по уровню L-аргинина в плазме (10,4 [8,4; 12,6] мкг/мл против 11,1 [10,4; 11,8] мкг/мл, $p=0,174$) и уровню АДМА в плазме (102,8 [60,9; 111,3] нг/мл против 100,8 [96,4; 104,6] нг/мл, $p=0,861$) (Рисунок 1).

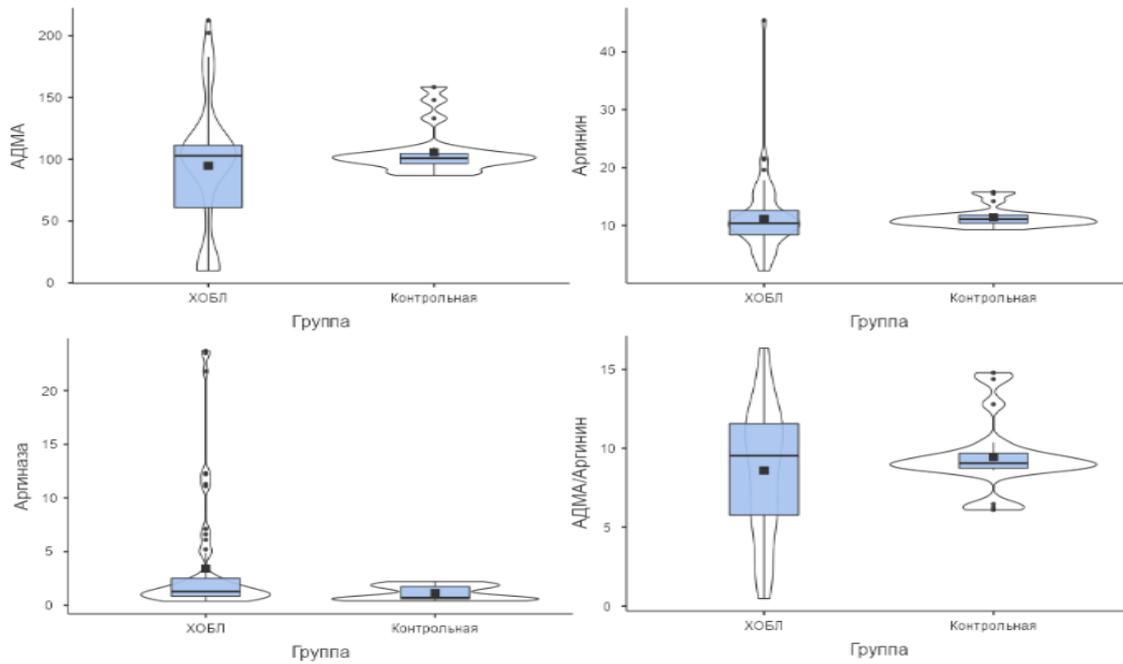


Рисунок 1 – Уровни регуляторов синтеза оксида азота у контрольной группы и группы ХОБЛ

Было обнаружено, что более высокий уровень тяжести обструкции воздушного потока по GOLD был связан с более высоким уровнем аргиназы-1 (GOLD 1: 1,34 [0,93; 3,35] нг/мл; GOLD 2: 1,40 [0,98; 2,21] нг/мл; GOLD 3: 3,90 [1,10; 9,70] нг/мл; GOLD 4: 16,90 [10,45; 24,85] нг/мл, $p < 0,001$), но более низкими показателями АДМА (GOLD 1: 79,65 [42,63; 122,97] нг/мл; GOLD 2: 101,35 [94,08; 106,90] нг/мл; GOLD 3: 18,30 [10,90; 117,00] нг/мл; GOLD 4: 11,65 [10,58; 13,07] нг/мл, $p = 0,002$). При анализе соотношения АДМА/L-аргинин, нами выявлено четкое снижение медианы в ряду от первой степени обструкции к четвертой степени (GOLD 1: 8,85 [4,80; 12,16]; GOLD 2: 7,47 [5,54; 11,50]; GOLD 3: 4,42 [1,59; 11,10]; GOLD 4: 1,91 [1,33; 2,12] ($p < 0,001$)).

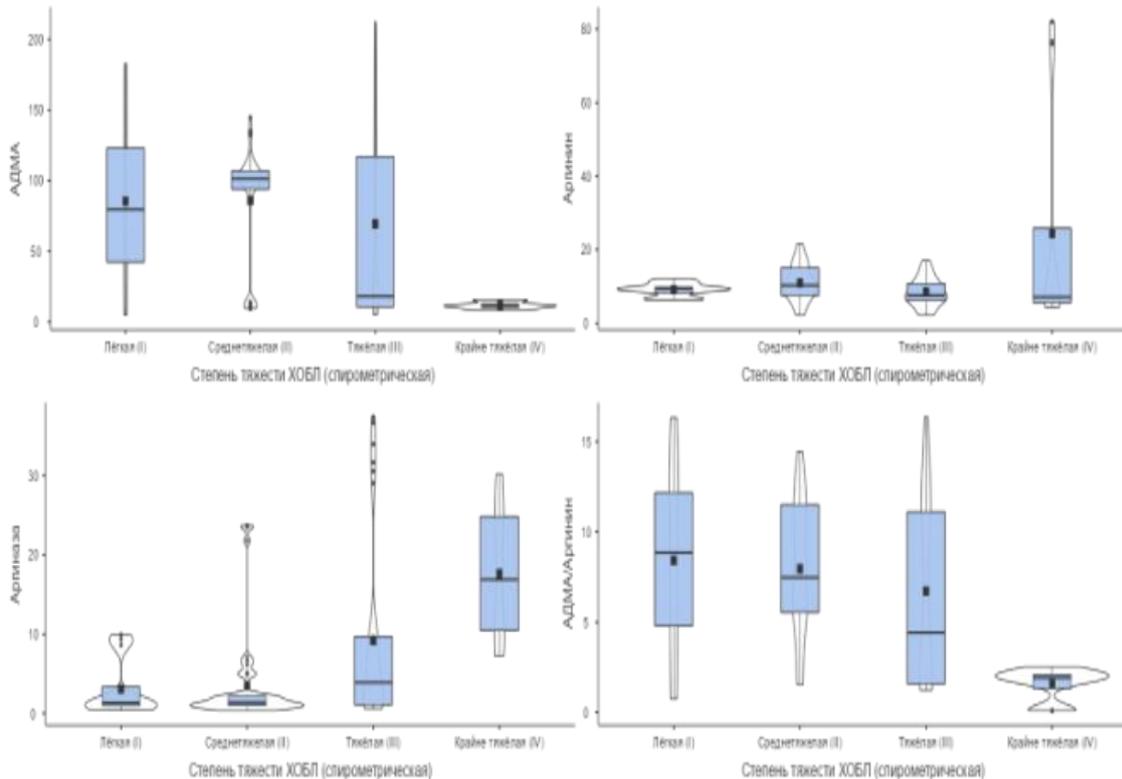


Рисунок 1 – Уровни модуляторов синтеза оксида азота у пациентов с ХОБЛ с разными степенями тяжести бронхиальной обструкции.

Из полученных данных можно сделать вывод, что непосредственно наличие у больного ХОБЛ не оказывает значимого влияния на определяемые уровни регуляторов синтеза оксида азота, однако регуляторы синтеза оксида азота имеют влияние на течение ХОБЛ.

Выводы.

Уровни L-аргинина, аргиназы-1 и асимметричного диметиларгинина не ассоциированы с наличием ХОБЛ у пациента. Наблюдаемые в крови уровни АДМА, L-аргинина, аргиназы-1 и соотношение АДМА/L-аргинин связаны с особенностями клинического течения хронической обструктивной болезни легких.

Литература

1. Brandsma C. [и др.]. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine // *The Journal of Pathology*. 2020. № 5 (250). С. 624–635.
2. Christenson S. A. [и др.]. Chronic obstructive pulmonary disease // *The Lancet*. 2022. № 10342 (399). С. 2227–2242.
3. Mangoni A. A. [и др.]. New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states. // *Age and ageing*. 2019.
4. Wang H. [и др.]. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease from 1990 to 2019 // *Frontiers in Physiology*. 2022. (13).
5. Zinellu A., Mangoni A. A. Arginine, Transsulfuration, and Folic Acid Pathway Metabolomics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cells*. 2023. № 17 (12). С. 2180.