

О. В. Белан, О. А. Шликова, Т. В. Мамонтова, І. П. Кайдашев
ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ Pro12Ala ГЕНА PPAR- γ_2 ЯК ПРЕДИКТОРА ЕФЕКТИВНОСТІ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПІОГЛІТАЗОНОМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ
НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Pro12Ala ГЕНА PPAR- γ_2 КАК
ПРЕДИКТОРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ПИОГЛИТАЗОНОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

О. В. Белан, О. А. Шлыкова, Т. В. Мамонтова, И. П. Кайдашев

Резюме

Полиморфизм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 играет важную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), однако фармакогенетические аспекты применения пиоглитазона до сих пор остаются полностью не изученными.

Цель работы — оценка клинической эффективности влияния пиоглитазона на патогенетическое течение БА на фоне ИБС с учетом полиморфизма гена Pro12Ala гена PPAR- γ_2 .

Материалы и методы. Включено 50 пациентов с БА на фоне ИБС. Пациенты разделены на 2 группы: группа сравнения (n = 25) получала комплексную терапию; основная группа (n = 25) — вместе с комплексной терапией пиоглитазон (Пиоглар, Ранбакси, Индия) в дозе 15 мг в сутки. Оценку эффективности проводили через 6 месяцев с учетом полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ_2 и определением клинических и лабораторных показателей.

Результаты. Прием пиоглитазона в основной группе у пациентов, носителей аллели Pro (n=17) (Pro/Pro) через 6 месяцев вызвал снижение частоты дыхательных движений, ЧДД (p = 0,02), систолического и диастолического артериального давления (p = 0,0001), увеличение объема форсированного выдоха (p = 0,0003), индекса Генслера (p = 0,03), улучшение функции эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭЗВД и ЭНВД) за счет увеличения индекса реактивности и $\Delta\%$ диаметра плечевой артерии (p = 0,0001; p = 0,0001, соответственно), снижения уровня маркеров воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), p = 0,0003; растворимой формы сосудистой молекулы адгезии-1 (sVCAM-1), p = 0,002. Тогда как прием пиоглитазона у пациентов, носителей аллели Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) (n = 8) вызвал снижение ЧДД (p = 0,02) и аналогичный положительный эффект на состояние ЭЗВД и ЭНВД, снижение воспалительных маркеров вч-СРБ (p = 0,0004), межклеточной молекулы адгезии-1— sICAM-1 (p = 0,04), sVCAM-1 (p = 0,02) в крови.

Выводы. Прием пиоглитазона на протяжении 6 месяцев больными БА на фоне ИБС, носителями аллели Pro (Pro/Pro), сопровождается улучшением функционального состояния легких, снижением АД, угнетением эндотелиальной дисфункции и воспаления, тогда как стандартная терапия у пациентов, носителей аллели Ala (Pro/Ala+Ala/Ala), обуславливает выраженный эндотелиопротективный и противовоспалительный эффект, что свидетельствует о возможных фармакогенетических особенностях восприимчивости к действию исследуемого препарата, которые следует учитывать в клинической практике.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 , пиоглитазон.

Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 1, С. 65–70.

Белан Оксана Василівна

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

Кафедра внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією

Асистент

23, ул. Шевченко, г. Полтава, 36011

oksana.byelan@gmail.com

DETERMINATION OF Pro12Ala POLYMORPHISM OF PPAR- γ_2 GENE
AS PREDICTOR OF EFFICACY OF PYOGLITAZONE ANTI-INFLAMMATORY
THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH
CORONARY HEART DISEASE

O. V. Byelan, O. A. Shlykova, T. V. Mamontova, I. P. Kaidashev

Abstract

Polymorphism Pro12Ala of PPAR- γ_2 gene plays an important role in the pathogenesis of bronchial asthma (BA) in combination with coronary heart disease (CHD). However, the pharmacogenetic aspects of the use of pioglitazone are still understudied.

The aim is to evaluate the clinical impact of pioglitazone on the pathogenetic course of BA in combination with CHD, considering Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ_2 gene.

Materials and methods. 50 patients with BA and CHD were enrolled. Patients were divided into 2 groups: the control group (n = 25) patients received the complex therapy for 6 months; the main group (n = 25) patients received pioglitazone (Pioglar, Ranbaxy, India) 15 mg daily in addition to complex therapy. Efficacy was assessed in 6 months, considering Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ_2 gene and clinical and laboratory tests data.

Results. The use of pioglitazone during 6 months in Pro (Pro/Pro) allele carriers reduced the respiration rate (p = 0.02), decreased systolic (p = 0.0001) and diastolic blood pressure (p = 0.0001), increased FEV1 (p = 0.0003) and Gensler index (p = 0.03), improved the endothelial function and endothelium-derived vasodilation due to increase of $\Delta\%$ of the diameter of brachial artery (p = 0.0001, p = 0.0001, respectively), reduced the serum concentrations of highly-specific C-reactive protein (p = 0.0004) and dissolved form of adhesion vessel molecule (sVCAM-1) (p = 0.02).

Conclusions. Use pioglitazone for 6 months in patients with BA and CHD, the carriers of Pro (Pro/Pro) allele, led to improvement in the functional condition of the lungs, decrease of blood pressure, inhibition of endothelium dysfunction and inflammation, whereas standard therapy in this cohort of patients caused a meaningful endothelium-protective and anti-inflammatory effect. This confirmed the presence of possible pharmacogenetic susceptibility peculiarities, which should be considered in clinical practice.

Key words: bronchial asthma, coronary heart disease, polymorphism Pro12Ala of PPAR- γ_2 gene.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 1:65–70.

Oksana V. Byelan

Higher State Educational Institution of Ukraine

“Ukrainian Medical Stomatological Academy”

Department of Internal Medicine № 3 with phthisiology

Assistant

23, Shevchenko str., 36011, Poltava, Ukraine

oksana.byelan@gmail.com

Бронхіальна астма (БА), поєднана з ішемічною хворобою серця (ІХС), представляє глобальну проблему сучасної медицини [1]. Пильна увага до проблеми поєднаної патології обумовлена її високою поширеністю і високою

соціальною значущістю: внески БА на фоні ІХС в показники смертності залишаються високими [2], ускладненнями обумовлений високий відсоток інвалідизації населення, в тому числі і працездатного. Тому проблема адекватного персоналізованого лікування БА на фоні ІХС є безумовно актуальною. Попри суттєвий прогрес у терапії,

принципи індивідуалізації лікування хворого з урахуванням клінічної ситуації, обумовленої особливостями перебігу хвороби і досі залишаються не розкритими.

В останні роки ведеться посилений пошук предикторів ефективності протизапальної та ендотеліопротективної терапії при БА на фоні ІХС. Особлива увага зосереджена на рецепторах, що активують проліферацію пероксисом гамма (PPAR γ) — активних ліганд транскрипційних факторах, які експресуються в ендотеліальних клітинах, гладком'язових клітинах (ГМК) судин та моноцитах/макрофагах. Роль PPAR γ широко досліджувалась за допомогою їх активаторів, глітазонів, а саме — піоглітазону. Показано, що ці агоністи PPAR γ пригнічують ріст, проліферацію та міграцію ГМК судин, проявляючи протизапальну та потенційно антиатерогенну дію через NF- κ B-залежні механізми [3]. Є дані про специфічний PPAR γ -опосередкований ефект, який селективно модулює медіатори алергічного запалення, збільшуючи вивільнення PGE $_2$, одного з найважливіших ендогенних бронхопротекторних факторів [4]. Показано, що агоністи PPAR γ також діють локально на судинну систему протягом декількох критичних фаз атеротромбозу, що свідчить про їх важливість в якості детермінанти експресії генів при атерогенезі [5]. Раніше нами показано, що поліморфізм гена Pro12Ala гена PPAR- γ_2 асоційований з ризиком розвитку БА на фоні ІХС, а носійство алелі Ala може розглядатися в якості маркера несприятливого перебігу поєднаної патології [6]. Отже, зміни генів PPAR γ_2 , які обумовлені їх поліморфізмом, можуть впливати на ефективність та чутливість до медикаментозної терапії в кожного індивідуума по-різному. Проте, вплив піоглітазону на перебіг БА на фоні ІХС з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 є і досі недостатньо вивченим.

Метою дослідження стала оцінка клінічної ефективності впливу піоглітазону на перебіг БА на фоні ІХС з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ_2 .

Матеріали та методи

У клінічному дослідженні брали участь 50 осіб у віці 40–75 років, які страждали на БА в поєднанні з ІХС. Протокол дослідження схвалений комісією з біоетики Української медичної стоматологічної академії. Перед початком дослідження було отримано інформовану згоду від усіх учасників дослідження.

Критерії включення: наявність БА різного ступеня тяжкості в період ремісії, ІХС зі стабільною стенокардією напруги. Критерії виключення: наявність в анамнезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), клінічно значущих порушень ритму і провідності, інфаркту міокарда (ІМ), інтервенційного втручання, злоякісної артеріальної гіпертензії (АГ), хронічної серцевої недостатності (СН) III–IV функціонального класу (ФК), гострого порушення мозкового кровообігу в гострому і підгострому періодах, цукрового діабету (ЦД), наявність гіперчутливості до піоглітазону, нездатність виконати протокол спірометричного дослідження.

Діагноз БА встановлювали відповідно до критеріїв Глобальної стратегії лікування і профілактики БА (GINA, перегляду 2009–2012 рр.). ІХС діагностували у пацієнтів з наявністю стенокардії напруги I–IV ФК за класифікацією

Канадської асоціації кардіологів і явищ недостатності кровообігу відповідно до класифікації Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA).

До включення в клінічне дослідження всі пацієнти отримували загальноприйняте лікування і проходили скринінгове комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження для верифікації діагнозів БА і ІХС. Після проведеного скринінгу пацієнтам була призначена стандартна медикаментозна терапія, що включала інгаляційні глюкокортикоїди (ІГКС) в низьких, середніх або високих дозах в залежності від тяжкості перебігу БА, інгаляційні β_2 -агоністи тривалої дії, амлодипін 5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1 раз на добу, ізосорбиду динітрат 20 мг 2 рази на добу протягом місяця до досягнення стабільних показників.

Включені в дослідження пацієнти були розділені на основну групу (n = 25) і групу порівняння (n = 25). В комплексну терапію основної групи був включений піоглітазон в дозі 15 мг 1 раз на добу вранці (Піоглар, Ранбаксі, Індія). Пацієнти групи порівняння продовжували отримувати тільки стандартний комплекс медикаментозної терапії. Повторне комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження виконувалося через 6 місяців.

Функцію зовнішнього дихання оцінювали за даними спірометрії з бронходилатаційним тестом (сальбутамолом) за критеріями ATS і ERS на спірографі Кардіоплюс (Україна). У пацієнтів реєстрували електрокардіограму (ЕКГ), вимірювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС). Велоергометрію (ВЕМ) проводили на велоергометрі Велоерготест 05 (Україна) за методикою ступінчастого зростаючого навантаження з подальшим збільшенням потужності під контролем ЕКГ і АТ.

Оцінку функції ендотелію проводили за методикою [7] на УЗ-сканері Ultima PA expert (Родмил, Україна) в триплексному режимі лінійним датчиком робочою частотою 5-12 МГц. Визначали ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) за допомогою проби реактивної гіперемії (РГ), ендотелій-незалежну вазодилатацію (ЕНВД) - проби з нітрогліцерином (НГ), оцінювали зміну діаметра плечової артерії (ПА) (показник $\Delta\%$) та індекс реактивності (ІР).

Поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів (СібЕнзім, Росія) [6]. Ідентифікацію алелей визначали рестрикційним аналізом в гелі агарози при електрофорезі з візуалізацією в ультрафіолетовому світлі.

Рівень системного запалення і молекул адгезії визначали за показниками високочутливого С-реактивного білка (вч-СРБ; DRG, США), розчинної форми судинної молекули адгезії-1 (VCAM-1) і міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) (BioScience; Австрія) відповідно до протоколів виробника.

Статистичну обробку виконували за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього (M) і стандартної помилки середнього (m). Достовірність змін визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента, тестів Фішера та χ^2 . Відмінності між групами вважали статистично достовірними при p < 0,05.

Результати та їх обговорення

За результатами визначення генотипу поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 усіх пацієнтів кожної групи було розділено на 2 підгрупи наступним чином: у групі порівняння генотип Pro/Pro визначено у 22 осіб (88 %) та об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala — у 3 осіб (12 %); в основній групі генотип Pro/Pro встановлено у 17 осіб (68%) та об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala — у 8 осіб (32 %). Пацієнти, носії алелі Ala в гомо- і гетерозиготному стані були об'єднані в одну підгрупу з огляду на малу частоту зустрічальності алеля Ala.

Аналіз показників клініко-інструментального обстеження у хворих БА на фоні ІХС встановив (табл.1), що у пацієнтів групи порівняння, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) через 6 місяців виявлено вірогідне зменшення частоти дихальних рухів (ЧДР) ($p = 0,0003$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala+Ala/Ala) вірогідних змін не відмічено.

В основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) через 6 місяців виявлено вірогідне зменшення ЧДР ($p = 0,02$), зниження рівня САТ ($p = 0,0001$) та ДАТ ($p = 0,0001$) та підвищення показників ОФВ₁ ($p = 0,0003$), індекса Генслера ($p = 0,03$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) — вірогідне зменшення частоти ЧДР ($p = 0,02$).

В динаміці через 6 місяців, у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) у основній групі, на відміну від групи порівняння, відмічено більш ефективно зниження

ЧДР ($p = 0,048$). Окрім того, в динаміці у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) та алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) в основній групі, на відміну від групи порівняння, відмічено вірогідно більш ефективно зниження рівня САТ, ДАТ ($p = 0,007$; $p = 0,002$; $p = 0,03$; $p = 0,005$, відповідно) та частоти ІІ ФК стенокардії ($p = 0,03$) за рахунок підвищення частоти І ФК стенокардії ($p = 0,04$).

Отже, прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії хворими БА на фоні ІХС, носіїв алелі Pro (Pro/Pro), на відміну від хворих, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) викликав через 6 місяців більш ефективно покращення клінічного перебігу захворювання, що визначалось підвищенням вентиляційної здатності легень, зниженням АТ та ІІ ФК стенокардії, у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартного курсу лікування.

Визначення стану функціональної активності ендотелію судин показало (табл. 2), що у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) в групі порівняння відмічено покращення показників ЕЗВД та ЕНВД: після проби РГ зареєстровано підвищення ТАМХ ($p = 0,03$), ІР ($p = 0,04$), $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,0001$), а також підвищення ТАМХ ($p = 0,008$) до проби з НГ, ІР ($p = 0,006$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) встановлено при ЕНВД збільшення $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,03$).

В основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) аналогічно відмічено покращення показників ЕЗВД та

Таблиця 1

Динаміка показників клініко-інструментального обстеження групи порівняння та основної групи хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ_2

Показник	Група порівняння						Основна група						p ₅	p ₆	p ₇	p ₈
	Pro/Pro			Pro/Ala+Ala/Ala			Pro/Pro			Pro/Ala+Ala/Ala						
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	До лікування	Після лікування	p ₃	До лікування	Після лікування	p ₄				
Частота дихальних рухів	17,45 ± 0,27	16,91 ± 0,27	0,0003	17,00 ± 0,16	17,00 ± 0,16	1,0	17,29 ± 0,16	16,71 ± 0,13	0,02	17,00 ± 0,17	16,13 ± 0,07	0,02	0,7	0,6	1,0	0,048
Об'єм форсованого видиху за 1 с, %	68,36 ± 4,59	74,14 ± 3,03	0,06	73,67 ± 3,24	76,00 ± 2,83	0,5	67,65 ± 4,08	75,47 ± 3,69	0,0003	84,13 ± 3,99	87,75 ± 2,55	0,4	0,9	0,8	0,5	0,3
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ індекс Генслера	77,68 ± 2,71	81,68 ± 3,05	0,06	76,67 ± 2,54	84,67 ± 3,1	0,5	80,41 ± 3,63	85,29 ± 3,96	0,03	87,13 ± 2,67	93,5 ± 3,01	0,4	0,6	0,5	0,3	0,4
Бронходилататійний тест, %	20,36 ± 2,18	19,95 ± 1,98	0,5	18,67 ± 1,76	24,67 ± 2,17	0,5	16,59 ± 1,75	17,06 ± 1,75	0,4	18,68 ± 2,4	15,13 ± 1,29	0,5	0,3	0,3	0,9	0,1
Бронходилататійний тест, мл	372,18 ± 41,42	360,00 ± 37,75	0,8	247,33 ± 5,06	379,33 ± 42,52	0,4	325,47 ± 39,07	338,00 ± 53,44	0,8	394,00 ± 29,92	353,13 ± 23,63	0,6	0,5	0,7	0,2	0,8
Систолічний артеріальний тиск, мм рт ст	133,86 ± 3,09	132,05 ± 1,34	0,5	135,00 ± 0,82	133,33 ± 0,94	0,7	133,82 ± 1,39	125,29 ± 1,51	0,0001	128,13 ± 1,32	126,25 ± 0,66	0,4	0,9	0,007	0,08	0,03
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт ст	85,45 ± 1,83	83,4 ± 0,87	0,3	85,00 ± 0,82	86,67 ± 0,47	0,7	85,29 ± 0,8	78,82 ± 0,73	0,0001	81,88 ± 0,7	80,00 ± 0,5	0,3	0,9	0,002	0,3	0,005
Стенокардія: ФК																
I клас	7	11	0,2	1	2	0,2	10	14	0,1	6	7	0,3	0,08	0,04	0,3	0,2
II клас	11	9	0,4	2	1	0,2	7	3	0,1	2	1	0,3	0,08	0,03	0,3	0,2
III клас	4	2	0,3	0	0	--	0	0	-	0	0	--	0,2	0,5	-	-

Примітка: p₁ — порівняння до і після лікування Pro/Pro в групі порівняння; p₂ - порівняння до і після лікування Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння; p₃ — порівняння до і після лікування Pro/Pro в основній групі; p₄ - порівняння до і після лікування Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі; p₅ — порівняння до лікування Pro/Pro між групою порівняння та основною групою; p₆ - порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння та основною групою; p₇ - порівняння до лікування Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння та основною групою; p₈ - порівняння після лікування Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння та основною групою.

Таблиця 2

Динаміка показників ендотелій-залежної та ендотелій-незалежної вазодилатації групи порівняння та основної групи хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR_γ

Показник	Група порівняння						Основна група						P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	
	Pro/Pro			Pro/Ala+Ala/Ala			Pro/Pro			Pro/Ala+Ala/Ala							
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	До лікування	Після лікування	p ₃	До лікування	Після лікування	p ₄					
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба с РГ)	діаметр ПА до проби, см	4,28 ± 0,07	4,23 ± 0,04	0,4	3,9 ± 0,02	3,91 ± 0,02	0,9	4,22 ± 0,06	4,23 ± 0,06	0,9	4,25 ± 0,04	4,22 ± 0,02	0,5	0,6	0,9	0,03	0,006
	діаметр ПА після проби, см	4,4 ± 0,07	4,45 ± 0,04	0,4	4,03 ± 0,02	4,1 ± 0,02	0,4	4,36 ± 0,06	4,6 ± 0,07	0,0006	4,41 ± 0,04	4,56 ± 0,02	0,009	0,7	0,1	0,02	0,0005
	TAMX до проби, см/сек	6,28 ± 0,38	6,71 ± 0,33	0,1	6,68 ± 0,48	6,58 ± 0,43	0,6	5,83 ± 0,23	6,86 ± 0,25	0,0007	6,24 ± 0,36	7,11 ± 0,25	0,03	0,4	0,8	0,8	0,6
	TAMX після проби, см/с	5,96 ± 0,35	6,67 ± 0,34	0,03	6,41 ± 0,51	6,53 ± 0,42	0,7	5,68 ± 0,25	8,15 ± 0,27	0,0001	5,95 ± 0,39	8,00 ± 0,29	0,0004	0,6	0,006	0,8	0,3
	IP	0,95 ± 0,01	1,00 ± 0,02	0,04	0,95 ± 0,01	1,00 ± 0,01	0,2	0,97 ± 0,01	1,19 ± 0,02	0,0001	0,95 ± 0,01	1,12 ± 0,00	0,0004	0,3	0,0001	0,9	0,0007
	Δ% діаметр ПА	3,02 ± 0,2	5,03 ± 0,32	0,0001	3,45 ± 0,25	4,92 ± 0,31	0,1	3,35 ± 0,17	8,66 ± 0,19	0,0001	3,85 ± 0,09	8,09 ± 0,02	0,0001	0,3	0,0001	0,5	0,0006
	Δ% діаметр ПА	4,28 ± 0,07	4,24 ± 0,04	0,4	3,99 ± 0,01	3,93 ± 0,02	0,5	4,23 ± 0,06	4,24 ± 0,06	0,9	4,26 ± 0,04	4,24 ± 0,02	0,7	0,6	0,9	0,09	0,006
Ендотелій-незалежна вазодилатація (проба с НГ)	діаметр ПА після проби, см	4,7 ± 0,08	4,68 ± 0,04	0,7	4,36 ± 0,00	4,33 ± 0,02	0,7	4,64 ± 0,06	4,87 ± 0,08	0,001	4,69 ± 0,05	4,87 ± 0,03	0,02	0,6	0,06	0,07	0,0003
	TAMX до проби, см/сек	5,9 ± 0,37	6,69 ± 0,32	0,008	6,35 ± 0,5	6,52 ± 0,44	0,6	5,79 ± 0,25	6,91 ± 0,25	0,0003	6,16 ± 0,43	7,13 ± 0,25	0,06	0,8	0,7	0,9	0,6
	TAMX після проби, см/с	6,19 ± 0,41	6,68 ± 0,33	0,1	6,48 ± 0,53	6,7 ± 0,44	0,7	6,01 ± 0,3	5,76 ± 0,25	0,3	6,73 ± 0,45	6,35 ± 0,22	0,5	0,8	0,07	0,9	0,8
	IP	0,95 ± 0,01	1,01 ± 0,02	0,006	0,99 ± 0,00	0,97 ± 0,00	0,5	0,96 ± 0,01	1,21 ± 0,02	0,0001	0,91 ± 0,01	1,12 ± 0,00	0,0001	0,6	0,0001	0,1	0,0001
	Δ% діаметр ПА	9,93 ± 0,22	10,37 ± 0,33	0,06	9,36 ± 0,09	10,15 ± 0,05	0,03	9,74 ± 0,23	14,95 ± 0,21	0,0001	9,29 ± 0,34	14,87 ± 0,07	0,0003	0,6	0,0001	0,9	0,0001
	Δ% діаметр ПА	4,28 ± 0,07	4,24 ± 0,04	0,4	3,99 ± 0,01	3,93 ± 0,02	0,5	4,23 ± 0,06	4,24 ± 0,06	0,9	4,26 ± 0,04	4,24 ± 0,02	0,7	0,6	0,9	0,09	0,006
	Δ% діаметр ПА	4,7 ± 0,08	4,68 ± 0,04	0,7	4,36 ± 0,00	4,33 ± 0,02	0,7	4,64 ± 0,06	4,87 ± 0,08	0,001	4,69 ± 0,05	4,87 ± 0,03	0,02	0,6	0,06	0,07	0,0003

ЕНВД за рахунок підвищення показників: у пробі з РГ — діаметр ПА після проби ($p = 0,0006$), TAMX до та після проби ($p = 0,0007$; $p = 0,0001$, відповідно), IP ($p = 0,0001$) та Δ% діаметру ПА ($p = 0,0001$), та зростання показників у пробі з НГ — діаметр ПА після проби ($p = 0,001$), TAMX до проби ($p = 0,0003$), IP ($p = 0,0001$) та Δ% діаметру ПА ($p = 0,0001$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala), виявлено аналогічні вірогідні зміни при ЕЗВД та ЕНВД за винятком впливу на показники TAMX при пробі з НГ.

В динаміці через 6 місяців, у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) у основній групі, на відміну від групи порівняння, відмічено у пробі РГ підвищення показників TAMX після проби ($p = 0,006$), IP ($p = 0,0001$) та Δ% діаметру ПА ($p = 0,0001$), а також при пробі з НГ — IP ($p = 0,0001$) та Δ% діаметру ПА ($p = 0,0001$). В динаміці через 6 місяців, у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) у основній групі, на відміну від групи порівняння, відмічено у пробі РГ збільшення діаметра ПА до та після проби ($p = 0,006$; $p = 0,0005$, відповідно), IP ($p = 0,0007$) та Δ% діаметру ПА ($p = 0,0006$), а при пробі з НГ — збільшення діаметра ПА до та після проби ($p = 0,006$; $p = 0,0003$, відповідно), IP ($p = 0,0001$) та Δ% діаметру ПА ($p = 0,0001$).

Отже, прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії хворими БА на фоні ІХС, як носіїв алелі Pro (Pro/Pro), так і носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) викликав через 6 місяців більш ефективне підвищення при ЕЗВД та ЕНВД параметрів активних та пасивних механізмів регуляції тону судин, покращення гемодинаміки та функціонального стану ендотелію за рахунок збільшення TAMX, IP та Δ% діаметру ПА, у порівнянні з пацієнтами, які

несуть відповідні алелі після прийому стандартного курсу лікування при БА на фоні ІХС.

За даним лабораторного аналізу показників (табл. 3) встановлено, що у пацієнтів групи порівняння, які несуть алель Pro (Pro/Pro), відбувалось зниження рівня вч-СРБ ($p = 0,0001$), sVCAM-1 ($p = 0,0001$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala), встановлено зниження рівня sVCAM-1 ($p = 0,03$).

У пацієнтів основної групи, які несуть алель Pro (Pro/Pro), відбувалось зниження рівня вч-СРБ ($p = 0,0003$), sVCAM-1 ($p = 0,002$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala), виявлено зниження рівня вч-СРБ ($p = 0,0004$), sICAM-1 ($p = 0,04$) та sVCAM-1 ($p = 0,02$) у крові.

Встановлено, що в динаміці через 6 місяців у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro), після прийому піоглітазону відбувалось більш ефективне зниження рівня sVCAM-1 ($p = 0,001$) у крові, у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартного курсу лікування. У пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) після прийому піоглітазону було виявлено більш ефективне зниження рівня sVCAM-1 ($p = 0,0004$) у порівнянні з пацієнтами групи порівняння, які несуть відповідний алель.

Отже, прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії хворими БА на фоні ІХС, як носіїв алелі Pro (Pro/Pro), так і носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) сприяв більш ефективному пригніченню запалення, що визначалось зниженням рівня вч-СРБ, sICAM-1 та sVCAM-1 у крові, у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідні алелі після прийому стандартного курсу лікування при БА на фоні ІХС.

Таблиця 3

Динаміка лабораторних показників групи порівняння та основної групи хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ_2

Показник	Група порівняння						Основна група						P ₅	P ₆	P ₇	P ₈
	Pro/Pro			Pro/Ala+Ala/Ala			Pro/Pro			Pro/Ala+Ala/Ala						
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	До лікування	Після лікування	p ₃	До лікування	Після лікування	p ₄				
вч-СРБ, мг/л	8,7 ± 1,2	1,41 ± 0,33	0,0001	10,57 ± 1,05	0,9 ± 0,14	0,1	8,78 ± 1,29	1,13 ± 0,35	0,0003	12,83 ± 0,95	0,66 ± 0,19	0,0004	0,9	0,6	0,5	0,7
sICAM-1, нг/мл	434,4 ± 36,5	433,05 ± 45,23	0,9	318,67 ± 16,49	364,00 ± 31,2	0,5	341,00 ± 24,82	370,5 ± 22,41	0,4	280,88 ± 7,26	409,75 ± 29,7	0,04	0,5	0,9	0,4	0,7
sVCAM-1, нг/мл	3241,8 ± 252,7	2129,2 ± 158,9	0,0001	3475,00 ± 55,00	2151,1 ± 37,94	0,03	1490,00 ± 66,99	1040,8 ± 54,89	0,002	1485,00 ± 70,46	1199,99 ± 49,72	0,02	0,0007	0,001	0,00002	0,0004

Результати даної роботи є внеском у розуміння впливу генетичних факторів, а саме поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ_2 , на формування сприйнятливості до терапії та клінічну ефективність застосування у хворих БА на фоні ІХС препарату піоглітазону у дозі 15 мг на добу впродовж 6 місяців. В нашому дослідженні отримані дані позитивного впливу піоглітазону впродовж піврічного застосування на фоні стандартної терапії у пацієнтів з БА на фоні ІХС, носіїв алелі Pro (Pro/Pro), що виражалось у покращенні функціонального стану легень, стабілізації стенокардії напруги, пригніченні ЕД та запальних процесів. Не менш цікавим є результат, що свідчить про ендотеліопротективний та протизапальний ефект піоглітазону на фоні стандартної терапії у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala). На сьогоднішній день детальний механізм таких внутрішньомолекулярних взаємодій між різними поліморфними варіантами гену PPAR γ_2 на прийом піоглітазону залишається до кінця незрозумілим.

Новітні публікації свідчать про те, що навіть у межах однієї нозології різні клінічні фенотипи можуть мати у своїй основі різні молекулярні механізми, які зазнають впливу різних генетичних детермінант. Ймовірним поясненням для відмінностей у реакції на прийом піоглітазону може бути той факт, що транскрипційна активність PPAR γ , може відрізнитися залежно від мінливості послідовності в промоторній ділянці гена. В роботі [8] показано, що піоглітазон у дозі 15 мг / добу впродовж 12 тижнів у пацієнтів з ЦД 2 типу прямо регулює транскрипцію гену: максимальна відповідь на препарат отримана при поліморфізмі в області промотора гена rs2241766 (екзон 2) з генотипом TG, дещо менша — при поліморфізмі в області промотора гена rs 2241766 генотипу TT та немає взаємозв'язку між поліморфізмами в області промотора гена ADIPOQ (rs266729 та rs16861194) та реакцією на препарат. Тим не менше, зв'язок між поліморфізмом Pro12Ala та дивергентною транскрипційною активністю PPAR γ підтверджується в експериментах *in vitro*. Оцінка транскрипційної активності варіанта 12Ala PPAR γ_2 порівняно з варіантом Pro12 показала, що алель 12Ala гена PPAR γ асоціюється з менш активною формою білка PPAR γ_2 .

У роботі Stefanski A. та співавт. (2006) [9], при дослідженні зв'язку між поліморфізмом Pro12Ala та значеннями АТ у пацієнтів з ожирінням на фоні ЦД 2 типу виявили, що носії алелю Ala мають більш високий ДАТ протягом 24 годин, ніж пацієнти, носії алелю Pro. У роботі Gao L. та співавт. (2010) [10] дійшли висновку, що алель Ala залучений до генетичної сприйнятливості до АГ у популяції.

Відомо, що ген PPAR γ_2 є основним транскрипційним фактором, необхідним для правильної експресії сотень генів, залучених до клітинного метаболізму, зокрема альвеолярних макрофагів, ендотеліоцитів та ГМК кровоносних судин. Зміни у активності варіанта PPAR γ_2 12Ala можуть бути відповідальними за різні патофізіологічні ефекти, що спостерігаються при БА на фоні ІХС. Експериментальні дослідження показують, що агоністи PPAR γ діють безпосередньо на локальну судинну систему шляхом пригнічення росту, проліферації та міграцію ГМК судин [11], і проявляють протизапальну та потенційно антиатерогенну дію на моноцити та макрофаги [12]. PPAR γ також регулює макрофагальний ліпідний гомеостаз [13]. В клінічних випробуваннях виявлено, що піоглітазон викликає ослаблення поглинання ліпідних комплексів інтимою та медією, а троглітазон — звуження коронарного просвіту [14]. З огляду на вище приведені дані, можна дійти висновку, що своєчасний персоналізований прийом піоглітазону у складі комплексної терапії пацієнтами, носіями алелі Pro (Pro/Pro) та алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) при БА на фоні ІХС може сприяти ефективному попередженню розвитку ендотеліальної дисфункції та запалення, які можуть виступати прискорювачами наростаючої дихальної та серцевої недостатності, гіпоксемії та гіпоксії тканин.

Отримані нами дані вперше показали, що у хворих на БА на фоні ІХС дія піоглітазону викликала у носіїв алелі Pro (Pro/Pro) покращення вентиляційної здатності легень, зниження АТ та стенокардії напруги, пригнічення ЕД та запальних процесів, тоді як у носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) — виражений ендотеліопротективний та протизапальний ефект на фоні стандартного курсу лікування, що свідчить про фармакогенетичні особливості сприйнятливості до дії досліджуваного препарату та може бути враховано у клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wang L, Gao S, Zhixin Sheng MY, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179335–e0179342.
2. Xu M, Xu J, Yang X. Asthma and risk of cardiovascular disease or all-cause mortality: a meta-analysis. *Ann. Saudi Med*. 2017;37(2):99–105.
3. Dixon AE, Subramanian M, DeSarno M, et al. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respiratory Research*. 2015;16(1):143–151.
4. Donovan C, Tan X, Bourke JE. PPAR γ ligands regulate noncontractile and contractile functions of airway smooth muscle: implications for asthma therapy. *PPAR Research*. 2012; 2012:1–13.
5. Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptors in vascular biology and atherosclerosis: emerging insights for evolving paradigms. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2000;(2):327–335.
6. Белан ОВ, ШлыкOVA ОА, Мамонтова ТВ, и др. Полиморфизм 12Ala гена рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом $\gamma 2$ определяет тяжесть течения бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Медицинские новости Грузии*. 2014;229(4):40–47.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; (340):1111–1115.
8. Yang H, Ye E, Si G, et al. Adiponectin gene polymorphism rs2241766 T/G is associated with response to pioglitazone treatment in type 2 diabetic patients from Southern China. *PLOS On*. 2014;9(11):112480–112489.
9. Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, et al. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens*. 2006;(20):684–692.
10. Gao L, Wang L, Yun H, Su L, Su X. Association of the PPAR gamma 2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia. *Genet. Mol. Res*. 2010;9(3):1312–1320.
11. Wakino S, Kintscher U, Kim S, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G1-S transition in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem*. 2000;(275):22435–22441.
12. Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat. Med*. 2001;(7):41–47.
13. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, et al. PPAR gamma and PPAR delta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN gamma target genes in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2003;(100):6712–6717.
14. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;(86):3452–3456.

REFERENCES

1. Wang L, Gao S, Zhixin Sheng MY, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179335–e0179342.
2. Xu M, Xu J, Yang X. Asthma and risk of cardiovascular disease or all-cause mortality: a meta-analysis. *Ann. Saudi Med*. 2017;37(2):99–105.
3. Dixon AE, Subramanian M, DeSarno M, et al. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respiratory Research*. 2015;16(1):143–151.
4. Donovan C, Tan X, Bourke JE. PPAR γ ligands regulate noncontractile and contractile functions of airway smooth muscle: implications for asthma therapy. *PPAR Research*. 2012; 2012:1–13.
5. Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptors in vascular biology and atherosclerosis: emerging insights for evolving paradigms. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2000;(2):327–335.
6. Belan OV, Shlykova OA, Mamontova TV, et al. Polimorfizm 12Ala gena receptora, aktiviruyushchego proliferatsiyu peroksisom $\gamma 2$ opredelyayet tyazhest techeniya bronkhialnoy astmy v sochetanii s ishemicheskoy boleznью serdtsa (The polymorphism of the receptor gene 12Ala, which activates peroxisome proliferation $\gamma 2$, determines the severity of the course of bronchial asthma in combination with ischemic heart disease). *Meditinskyye novosti Gruzii*. 2014;229(4):40–47.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; (340):1111–1115.
8. Yang H, Ye E, Si G, et al. Adiponectin gene polymorphism rs2241766 T/G is associated with response to pioglitazone treatment in type 2 diabetic patients from Southern China. *PLOS On*. 2014;9(11):112480–112489.
9. Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, et al. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens*. 2006;(20):684–692.
10. Gao L, Wang L, Yun H, Su L, Su X. Association of the PPAR gamma 2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia. *Genet. Mol. Res*. 2010;9(3):1312–1320.
11. Wakino S, Kintscher U, Kim S, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G1-S transition in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem*. 2000;(275):22435–22441.
12. Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat. Med*. 2001;(7):41–47.
13. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, et al. PPAR gamma and PPAR delta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN gamma target genes in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2003;(100):6712–6717.
14. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;(86):3452–3456.