

corresponding adipokines in plasma and sputum in patients with BA. Two regularities are clearly seen in the study: the first - levels of proinflammatory adipokines (leptin, resistin) in sputum in ABA correlate directly with indicators of respiratory function but levels of anti-inflammatory adipokines (adiponectin) in sputum correlate inversely with indicators of respiratory function; the second - correlation of levels of the studied adipokines with indicators of

respiratory function are almost not revealed in NABA. The first regularity reflects the important fact that the content of adipokines in bronchial secretion is to a certain extent one of regulating local mechanisms in target organ controlled system levels of corresponding adipokines in exacerbation of BA.

**Key words:** leptin, resistin, adiponectin, sputum, bronchial asthma.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 616.61-036.12-036.8:611.018.74

**М. М. Мнускина, И. Ю. Панина,  
А. Ш. Румянцев, А. В. Смирнов,  
В. Л. Эмануэль, Н. Н. Петрищев**

## **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Кафедра клинической лабораторной диагностики, кафедра профилактики внутренних болезней, кафедра патофизиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Эндотелиальная дисфункция (ДЭ) и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), определяющие дезадаптивное remodelирование сердечно-сосудистой системы и прогрессирование почечной дисфункции при хронической болезни почек (ХБП), являются патогенетической основой кардиоренальных взаимодействий. ХБП обуславливает развитие метаболических сдвигов вследствие нарушения неэксcretорных функций почки, что определяет воздействие традиционных и нетрадиционных факторов риска на ускоренное развитие атерогенеза. Взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, т. е. как кардиоренальный континуум [3]. Концепция кардиоренального континуума раскрывает механизмы взаимосвязей и коэкспрессию между сердечно-сосудистой патологией и хроническим повреждением почек [6].

Установлено, что хроническая болезнь почек ассоциирована с развитием вазомоторной формы дисфункции эндотелия (ДЭ) и активацией апоптоза уже на ранних стадиях [2, 4, 5].

Считается, что темпы прогрессирования повреждения почек и сердечно-сосудистый прогноз

определяют, в первую очередь, выраженность протеинурии и артериальной гипертензии. Поэтому основу современной нефропротективной стратегии представляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [7].

Как меняется функциональное состояние эндотелия на фоне применения ИАПФ и какие факторы препятствуют нефропротекции, не вполне ясно. Лонгитюдные исследования, посвященные изучению дисфункции эндотелия и апоптозу при первой стадии ХБП, практически отсутствуют. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование функционального состояния эндотелия и апоптоза у пациентов с первой стадией ХБП (С1 ХБП) на фоне приема ИАПФ на протяжении 12 месяцев.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовали 72 больных с С1 ХБП. Причиной ХБП послужил мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит вне фазы обострения, подтвержденный морфологически. Среди обследуемых было 33 мужчины (45,9 %) и 39 женщин (54,2 %). Все обследуемые получали терапию ИАПФ. На момент начала исследования целевое АД не было достигнуто у 14 мужчин и 11 женщин. Повторное обследование больных проводили через 12 месяцев. К этому моменту у всех наблюдаемых АД было скорригировано на целевых значениях.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определяли также параметры стандартной липидограммы. СКФ рассчитывали по формуле СКДЕРИ [10].

Концентрацию циркулирующего аннексина-А5 определяли иммуноферментным методом (набор Bender Medsystems, Австрия). За норму принимали значения показателя не выше 0,8 нг/мл.

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс – Доплер – К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм).

Реактивность сосудов кожи оценивали в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) (эндотелийзависимая вазодилатация). Нормальной фоновой скоростью объемного кровотока

в сосудах кожи считали  $0,00126 \pm 0,00001$  мл/с. Максимальный прирост скорости объемного кровотока в сосудах кожи у здоровых в пробе с Ах отмечается на 2-й минуте и составляет  $148,3 \pm 0,8$  %.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Статистический анализ материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа («Statistica for Windows v. 6.0»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент начала исследования клинико-лабораторных признаков обострения гломерулонефрита выявлено не было. Целевое АД среди мужчин было достигнуто у 65,1 %, среди женщин — у 74,4 %,  $p > 0,1$ . При первичном обследовании больных были получены следующие данные: индекс массы тела —  $26,32 \pm 0,80$  кг/м<sup>2</sup>, СКФ —  $115,1 \pm 8,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия —  $1,29 \pm 0,49$  г/сут., диурез —  $1,52 \pm 0,05$  л/сут., концентрация в сыворотке крови альбумина —  $36,5 \pm 0,8$  г/л, креатинина  $83,2 \pm 18,3$  мкмоль/л, мочевины —  $5,7 \pm 2,8$  ммоль/л, натрия —  $138,6 \pm 0,2$  ммоль/л, калия —  $4,41 \pm 0,07$  ммоль/л, кальция ионизированного —  $1,18 \pm 0,01$  ммоль/л, фосфора —  $1,31 \pm 0,02$  ммоль/л, аннексина —  $A5 2,65 \pm 0,35$  нг/мл. Экскреция хлорида натрия составила  $7,01 \pm 0,44$  г/сут.

По данным липидограммы у всех больных отмечалась дислипидемия с преимущественным повышением в сыворотке крови уровня общего холестерина и триглицеридов: общий холестерин —  $6,88 \pm 0,26$  ммоль/л, ХС-ЛПВП —  $1,33 \pm 0,04$  ммоль/л, ХС-ЛПНП —  $4,51 \pm 0,22$  ммоль/л, ХС-ЛПОНП —  $0,800 \pm 0,052$  ммоль/л, триглицериды —  $2,03 \pm 0,41$  ммоль/л, коэффициент атерогенности —  $4,47 \pm 0,26$ .

Фоновая объемная скорость кровотока в сосудах кожи и максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с Ах был в пределах нормальных значений.

Через 12 месяцев от начала наблюдения у 55 больных установлено улучшение функционального состояния эндотелия в пробе с АХ (1 группа), у 22 пациентов показатели в пробе с АХ значимо не изменились (2 группа). Максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с Ах через 12 месяцев в 1 группе увеличился с  $136 \pm 6$  до  $142 \pm 6$  % ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало об улучшении эндотелийзависимой вазодилатации, во 2 группе в пробе с Ах не изменился: соответственно  $134 \pm 4$  и  $136 \pm 4$  %,  $p > 0,1$ . Исходные данные клинико-лабораторного обследования у пациентов обеих групп значимо не различались. Исходный уровень аннексина А5 в обеих группах был значимо

выше нормальных значений, однако не различался у пациентов 1 и 2 группы: соответственно  $3,5 \pm 0,47$  и  $3,11 \pm 0,29$  нг/мл,  $p > 0,1$ . Через 12 месяцев в 1 группе уровень аннексина А5 снизился, а во 2 группе значимо не изменился, соответственно  $1,93 \pm 0,45$  и  $2,87 \pm 0,31$  нг/мл,  $p < 0,05$ .

Вместе с тем обращала на себя внимание высокая суточная экскреция хлорида натрия у всех обследуемых без приема диуретиков. У пациентов 1 группы суточная экскреция хлористого натрия снизилась с  $6,8 \pm 0,57$  до  $2,8 \pm 0,39$  г/сут.,  $p < 0,0001$ . У больных 2 группы динамики данного показателя не отмечалось: соответственно  $7,39 \pm 0,63$  и  $7,01 \pm 0,65$  г/сут.,  $p > 0,1$ .

По остальным клинико-лабораторным показателям через 12 месяцев значимых различий между группами выявлено не было.

По современным представлениям, дисфункция эндотелия связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов. Согласно классической теории атерогенеза, триггерным механизмом в развитии атеросклероза является повреждение эндотелиоцитов [11]. Апоптоз эндотелия представляет форму повреждения, в результате которого увеличивается проницаемость сосудистой стенки для цитокинов, факторов роста, липидов, происходит адгезия лейкоцитов, а также активируется система коагуляции и снижается выработка NO [15].

Одним из наиболее ранних событий в запрограммированной смерти клеток является экспрессия фосфатидилсерина, мембранного фосфолипида, обычно находящегося во внутреннем листке липидного бислоя [13]. Экспрессия фосфатидилсерина — главный признак апоптоза перед высвобождением микрочастиц и деградацией ДНК независимо от пускового механизма активации программы клеточной гибели и отражает транслокацию митохондриального апоптозиндуцирующего фактора в ядро клетки и индукцию им фрагментации ДНК. Это свойство позволяет выявлять клетки в ранней стадии апоптоза, но после активации каспаз [8]. Тропность внутриклеточного белка аннексина А5 к аминокислотным фосфолипидам обеспечивает возможность изучения кинетики экспозиции фосфатидилсерина.

Ранее в наших исследованиях было продемонстрировано нарушение функции эндотелия на ранних стадиях ХБП [2, 4, 5].

Результаты проведенного исследования позволяют обсуждать вклад апоптоза в функциональное состояние эндотелия и взаимосвязь реактивности микрососудов кожи в пробе с Ах с суточной экскрецией хлорида натрия на фоне применения ингибиторов АПФ при первой стадии ХБП, при которой скорость клубочковой фильтрации находится в пределах нормальных значений. Обследованная нами группа больных с первой стадией ХБП была кли-

нически стабильна в течение всего срока наблюдения. За период наблюдения у всех больных был достигнут целевой уровень АД, У22 наших пациентов на фоне лечения ингибиторами АПФ, несмотря на достижение целевого уровня АД, не отмечалось положительной динамики вазодилаторного ответа в пробе с ацетилхолином в течение 12 месяцев наблюдения. Проведенный анализ показал, что эта группа исходно отличалась более высоким уровнем раннего маркера апоптоза — аннексина А5, сопоставимым с уровнем данного показателя при остром коронарном синдроме [1]. Кроме того, в данной группе пациентов сохранялась более высокая суточная экскреция хлорида натрия, отражающая суточное потребление поваренной соли при первой стадии ХБП. Известно, что высокое потребление поваренной соли сопровождается увеличением продукции TGF- $\beta$  и оксида азота клетками эндотелия [9]. Экспрессия образования оксида азота довольно быстро истощается. Увеличение продукции TGF- $\beta$  сопровождается снижением растяжимости артерий мышечного типа, усилением эндотелиальной дисфункции и нарушением внутрипочечной микроциркуляции [12]. Полученные данные согласуются с результатами контролируемого рандомизированного исследования, в котором показана значительно большая эффективность нефропротекции и контроля артериальной гипертензии при применении ингибиторов АПФ в сочетании с низкосолевой диетой в сравнении с двойной блокадой РААС ингибиторами АПФ и блокаторами АТ1-рецепторов [14].

Таким образом, активация апоптоза и дисфункция эндотелия могут рассматриваться как патогенетические детерминанты, ассоциированные с модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой и почечной патологии — высоким потреблением соли, влияющим на функциональное состояние эндотелия, и как следствие, на эффективность нефропротекции и кардиопротекции уже на первой стадии ХБП при нормальных значениях скорости клубочковой фильтрации.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у больных с первой стадией ХБП ассоциировано с высоким уровнем аннексина А5 в сыворотке крови и высоким уровнем суточной экскреции хлорида натрия.

2. Снижение уровня суточной экскреции хлорида натрия у пациентов с первой стадией ХБП при достижении целевого уровня АД на фоне приема ингибиторов АПФ сопровождается увеличением максимального прироста вазодилаторного ответа в пробе с ацетилхолином, что отражает улучшение функционального состояния эндотелия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л. В. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — № 3. — С. 5–9.
2. Петрищев Н. Н., Смирнов А. В., Панина И. Ю. и др. Вазомоторная форма дисфункции эндотелия как предвестник атеросклероза при хронической болезни почек // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — № 1 (13). — С. 14–16.
3. Смирнов А. В., Добронравов А. В., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. — 2005. — № 9 (3). — С. 7–15.
4. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Панина И. Ю. и др. Значение аннексина А5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек // Нефрология. — 2005. — № 9 (4). — С. 41–46.
5. Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Панина И. Ю. и др. Скорость клубочковой фильтрации — показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевт. арх. — 2007. — № 6. — С. 25–30.
6. Смирнов А. В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4 // Нефрология. — 2011. — № 15 (2). — С. 11–19.
7. Alfie J., Aparicio L. S., Waisman G. D. Current strategies to achieve further cardiac and renal protection through enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition // Rev. Recent Clin. Trials. — 2011. — № 6 (2). — P. 134–146.
8. Hawkins T. E., Das D., Young B., Moss S. E. DT40 cells lacking the Ca<sup>2+</sup>-binding protein annexin 5 are resistant to Ca<sup>2+</sup>-dependent apoptosis // PNAS. — 2002. — № 99. — P. 8054–8059.
9. Kanbay M., Chen Y., Solak Y., Sanders P. W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2011. — № 20 (1). — P. 37–43.
10. Levey A. S., Stevens L. A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // Ann. Intern. Med. — 2009. — № 150. — P. 604–612.
11. Li H., Horke S., Forstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis // Atherosclerosis. — 2014. — № 237 (1). — P. 208–219.
12. Lopez-Hernandez F. J., Lopez-Novoa J. M. Role of TGF- $\beta$  in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects // Cell. Tissue Res. — 2012. — № 347 (1). — P. 141–154.
13. Reutelingsperger C. P. Annexins: key regulators of haemostasis, thrombosis, and apoptosis // Thromb. Haemost. — 2001. — № 86. — P. 413–419.
14. Slagman M. C., Waanders F., Hemmelder M. H. et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial // BMJ. — 2011. — № 26. — P. 343–366.
15. Virdis A., Ghiadoni L., Versari D. et al. Endothelial function assessment in complicated hypertension // Curr. Pharm. Des. — 2008. — № 14. — P. 1761–1770.

## РЕЗЮМЕ

М. М. Мнускина, И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, А. В. Смирнов, В. Л. Эмануэль, Н. Н. Петрищев

### Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции при первой стадии хронической болезни почек

Дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы и прогрессирование почечного повреждения при хронической болезни почек (ХБП) ассоциировано с развитием дисфункции эндотелия и апоптозом. Целью исследования было изучить изменение показателей апоптоза и функции

эндотелия у больных ХБП первой стадии на протяжении 12 месяцев. При обследовании больных применили комплекс биохимических, иммуноферментных и инструментальных методов. Через 12 месяцев у всех наблюдаемых АД было скорректировано на целевых значениях. Однако у 55 больных (1 группа) показатели эндотелийзависимой вазодилатации улучшились, а у 22 больных (2 группа) максимальный прирост объемной скорости кровотока в микрососудах кожи не изменился:  $134 \pm 4$  и  $136 \pm 4$  %,  $p > 0,1$ . В 1 группе уровень аннексина А5 снизился с  $3,5 \pm 0,47$  до  $1,27 \pm 0,31$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), во 2 группе не изменился —  $3,11 \pm 0,29$  до  $2,87 \pm 0,31$  нг/мл,  $p < 0,05$ . У пациентов 1 группы суточная экскреция хлорида натрия снизилась с  $6,8 \pm 0,57$  до  $2,8 \pm 0,39$  г/сут. ( $p < 0,05$ ). У больных 2 группы динамики данного показателя не отмечалось: соответственно  $7,39 \pm 0,63$  и  $7,01 \pm 0,65$  г/сут. Суточная экскреция хлорида натрия, отражающая потребление соли при первой стадии ХБП, ассоциирована с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и апоптозом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, аннексин А5, эндотелиальная дисфункция, апоптоз.

## SUMMARY

*M. M. Mnuskina, I. Yu. Panina, A. Sh. Rumyantsev, A. V. Smirnov, V. L. Emanuel, N. N. Petrishev*

## Prognostic significance of endothelial dysfunctional markers of the first stage of chronic kidney disease

Non-adaptive remodeling of cardiovascular system and progressive kidney damage at chronic kidney disease (CKD) is associated with the development of endothelial dysfunction (ED) and apoptosis. The aim of this research was to study the changes of indicators of apoptosis and ED in patients with CKD 1 stage throughout 12 months. Complex biochemical, immunoferrment and tool methods were applied at patient examinations. Arterial pressure of all observed patients was resolved on target values in 12 months. However, the indicators of endothelium-dependent vasodilation (EDV) increased in 55 patients (1st group), and the peak of circulating blood volume in skin microvessels in 22 patients (2nd group) wasn't changed:  $134 \pm 4$  % и  $136 \pm 4$  %,  $p > 0,1$ . The level of the annexin A5 reduced from  $3.5 \pm 0.47$  to  $1.27 \pm 0.31$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) in 1st group, the level did not change from  $3.11 \pm 0.29$  to  $2.87 \pm 0.31$  ng/ml,  $p > 0.1$  in 2nd group. Diurnal excretion of sodium chloride decreased from  $6.8 \pm 0.57$  g/d to  $2.8 \pm 0.39$  g/d ( $p < 0.05$ ) in patients of 1st group. Dynamics of these indicators was not marked in patients of 2nd group: accordingly from  $7.39 \pm 0.63$  g/d to  $7.01 \pm 0.65$  g/d. Diurnal excretion of sodium chloride reflected the salt intake in patients with CKD 1 stage is associated with disturbance of endothelial-dependent vasodilation and apoptosis.

**Key words:** arterial hypertension, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, annexin A5, endothelial dysfunction, apoptosis.

© О. Д. Волчек, Л. А. Алексина, 2014 г.  
УДК 577.4

**О. Д. Волчек, Л. А. Алексина**

## СУТОЧНЫЕ ВАРИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОТИВАЦИИ

Санкт-Петербургский институт гуманитарного образования; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Развитие биоритмологии и экологии настоятельно требуют изучения влияния цикличности природной среды обитания на психофизическое состояние и настроение, мотивацию, развитие индивидуальности, волновые социальные процессы.

Мотивационная система — это сложный регулятор человеческой жизнедеятельности. Мотивация отражает энергетический уровень и особенности доступной для человека деятельности. В систему мотивации человека входят потребности, интересы, склонности, стремления, влечения, установки, идеалы и мировоззрение и т. п. В потребностях отражается связь человеческого организма со средой и связь человеческой личности с обществом, а также адаптационный потенциал личности и этноса [3, 8, 10].

Согласно Б. И. Додонову, главнейшую роль в мотивации играют эмоции, **врожденная** потребность человека в эмоциональном насыщении, тяготение к определенным переживаниям. Эмоциональная на-

правленность, потребности в социализированных эмоциональных переживаниях (СЭП) служат существенной особенностью индивидуальности. Всего выделено 10 видов СЭП:

*романтические* — стремление к необычному, неизвестному, таинственному и т. д.;

*акизитивные* — эмоции приобретения, накопления, коллекционирования;

*практические* — переживания, связанные с полезной деятельностью, увлеченностью работой, учебной;

*глицерические* — эмоции самоутверждения, стремления к первенству, вниманию и т. п.;

*гедонистические* — переживания телесного и душевного комфорта;

*альтруистические* — эмоции при содействии и бескорыстной помощи другим людям;

*гностические* — познавательные эмоции, «радость открытия истины»;

*лугнические* — эмоции борьбы, риска и азарта, преодоления опасности;

*коммуникативные* — эмоции общения;

*эстетические* — наслаждение красотой, радость приобщения к искусству.

Тип общей эмоциональной направленности (ОЭН) влияет на творчество, выбор профессии, характер взаимодействия с другими людьми, совместимость, морально-мировоззренческую программу, уровень социальных достижений. Он неразрывен с особой иерархией личностных качеств [9].

Ранее была обнаружена сезонная и многолетняя изменчивость потребностей в социализированных