

ВИВЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PPAR-Г СЕРЕД ОСІБ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

І.П. Кайдашев, Л.О. Куценко, О.А. Шликова, Л.В. Беркало, І.Л. Солохіна
Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава, Україна

В останні роки встановлена суттєва роль у розвитку метаболічного синдрому (МС) ядерних транскрипційних факторів – рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (ППАР). Наявність деяких мутантних генів ППАР супроводжується розвитком тяжкої інсулінорезистентності з дисліпідемією та артеріальною гіпертензією. Тому, метою нашої роботи було вивчення поліморфізму гена PPAR-γ2 в українській популяції хворих із дисліпідемією для уточнення патогенетичних механізмів захворювань та покращення якості молекулярної діагностики.

У дослідження було включено 115 пацієнтів, чоловіків та жінок віком від 20 до 79 років, жителів Полтавської області. Дослідження ліпідного обміну пацієнтів базувалися на визначенні в сироватці крові вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів. Для оцінки запального процесу в організмі визначили вміст церулоплазміну. Визначення алелей поліморфної ділянки Pro12Ala гена рецептора, які активують проліферацію ліпосом (ППАР-γ2) проводили шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних методом фенол-хлороформної екстракції.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів із дисліпідемією при метаболічному синдромі спостерігався підвищений рівень церулоплазміну, що може бути використаний як маркер запального процесу при цьому патологічному стані.

У здорових осіб (популяція пацієнтів Полтавської області) генотип Pro/Pro трапляється в 6 разів частіше, ніж в осіб із симптомами МС. Натомість, у хворих із МС зросла частота виявлення алеля Ala.

Вивчення поширеності Pro/Ala поліморфізму гена PPAR-γ2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому є перспективним для прогнозування та вибору індивідуальних методів терапії.

Можливість впливу на ППАР за допомогою низькомолекулярних ліпідів та встановлення їх важливої ролі у розвитку МС, компонентами якого вважаються атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, відкриває нові методи профілактики та лікування цих патологій.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPARГ В ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТАХ АТОРВАСТАТИНА

И.П. Кайдашев, А.М. Расин, В.Н. Васильев,
О.А. Шлыкова, М.С. Расин
Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Фармакогенетика занимает все более прочное место в определении терапевтической тактики. Мы изучили влияние генетического полиморфизма рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPARγ) на терапевтические эффекты аторвастатина (АС). АС является представителем группы ингибиторов 3-гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Основным его эффектом считается блокада биосинтеза холесте-

на. В настоящее время, очевидно, что статины имеют также иные механизмы действия. Изменения функции эндотелия, стабилизация тромбоцитов, предотвращение тромбообразования и противовоспалительные эффекты, называют «плейотропными» эффектами. В механизме плейотропных реакций имеет значение активация ядерных транскрипционных факторов – PPARγ.

При изучении влияния аторвастатина *in vitro* на апоптоз и функции М/М мы установили, что аторвастатин увеличивает в наибольшей степени апоптоз в группе М/М с генотипом Ala12Ala (на 32-113%), меньше в группе Pro12Ala (на 64 -78%) и в наименьшей степени в группе Pro12Pro (на 26-38%). Аторвастатин снижал образование М/М свободного кислорода, по данным НСТ-теста, на 9 -13%, по данным изучения хемилиминесценции - на 38- 62%, уменьшал фагоцитоз частиц латекса, в среднем, на 34-39%, продукцию ФНО-α в группе с 12Ala аллелем - на 27-39%. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что лица с различными генотипами PPARγ в различной степени реагируют на аторвастатин. В частности, лица с 12Ala аллелем более чувствительны к противовоспалительному действию этого препарата, чем лица с генотипом Pro12Pro. В клиническом исследовании мы установили, что прием аторвастатина в течение месяца вызывает снижение уровня холестерина (Х) на 11%, триглицеридов (ТГ) - на 24%. Через 6-12 месяцев уровень Х снижался на 32%, ТГ - 30%. Содержание β- и преβ-ЛП снижалось только при длительном приеме аторвастатина - на 29%, содержание α-Х не изменялось. В течение 6-12 месяцев липидный спектр крови нормализовался у всех обследованных. При этом не отмечалось отличий между группами больных с различными генотипами PPARγ. Иная картина наблюдалась нами при изучении показателей системного воспаления при терапии аторвастатином. Значимое снижение уровня фибриногена крови на 25%, лейкоцитов - на 35%, СОЭ - на 27%, палочкоядерных нейтрофилов - на 59%, моноцитов на 42% наблюдалось у лиц, имеющих аллель 12Ala этого гена. Это является свидетельством того, что полиморфизм PPARγ, а именно, наличие 12Ala аллеля, обуславливает большую чувствительность больных к плейотропным эффектам статинов.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

И.П. Кайдашев, О.А. Шликова, Л.А. Куценко,
А.Ф. Баранова, И.Л. Солохина, И.Н. Звягольская
Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Артериальная гипертензия и дислипидемия наряду с курением являются ведущими факторами риска развития ишемической болезни сердца, которые редко встречаются изолированно ввиду их широкой распространенности и частого сочетания. Практически у половины больных с артериальной гипертензией наблюдаются нарушения липидного обмена – гиперхолестеринемия и сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (Свищенко Е.П., 2004).

Генетические факторы в развитии дислипидемии наиболее существенны. В ряде случаев реализация наследственной предрасположенности к нарушениям липидного обмена опосредуется мутациями в генах, отвечающих за синтез аполипротеинов, ключевых ферментов обмена липидов или белков-рецепторов на